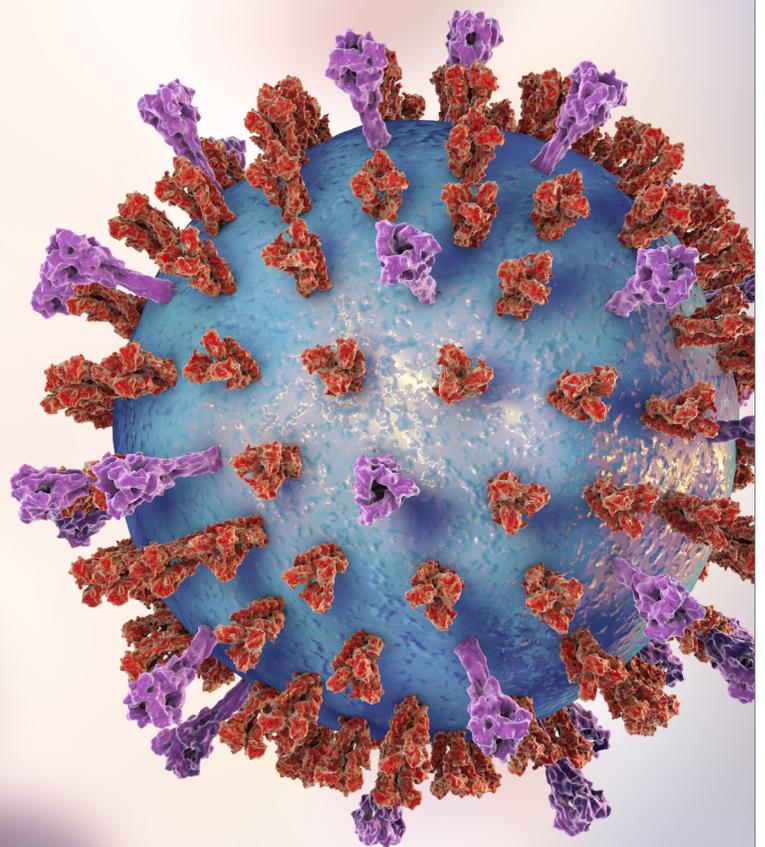


## VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL



### MISE À JOUR

COVID-19 au Canada

110

### RECHERCHE

Vue d'ensemble du vaccin contre le VRS au Canada

63

### SURVEILLANCE

Surveillance de la rougeole au Canada

87

PROCHAIN NUMÉRO LE 7 MAI 2020



# RMTC

## RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

Le *Relevé des maladies transmissibles au Canada* (RMTC) est une revue scientifique bilingue révisée par les pairs et en accès libre publié par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Il fournit des informations pratiques et fiables aux cliniciens et aux professionnels de la santé publique ainsi qu'aux chercheurs, aux décideurs politiques, aux enseignants, aux étudiants et aux autres personnes qui s'intéressent aux maladies infectieuses.

Le comité de rédaction du RMTC est composé de membres en provenance du Canada, des États-Unis, de l'Union européenne et de l'Australie. Les membres du conseil sont des experts reconnus dans le monde entier et actifs dans les domaines des maladies infectieuses, de la santé publique et de la recherche clinique. Ils se rencontrent quatre fois par année et fournissent des avis et des conseils à le rédacteur scientifique en chef du RMTC.

### Bureau de la rédaction

#### Rédacteur scientifique en chef

Michel Deilgat, M.D.

#### Rédactrice émérite

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

#### Éditrices scientifiques associées

Rukshanda Ahmad, MBBS., M.G.S.S.  
Catherine Allen-Ayodabo, M.D., MPH  
Erika Bontovics, M.D., FFPH (UK), CIC

#### Responsables de la production

Wendy Patterson  
Lyal Saikaly, B.I.T.

#### Coordnatrice à la rédaction

Laura Rojas Higuera

#### Soutien web

Liang (Richard) You, B. Sc.,  
B. Sc. inform., M. Sc.

#### Révisseurs

Alejandra Dubois, Ph.D.  
Joanna Odrowaz-Pieniazek  
Laura Stewart-Davis, Ph.D.

#### Conseillère en communications

Jennifer Vuong

#### Rédactrice junior

Shehla Zafar

### Membre du comité de rédaction du RMTC

Heather Deehan, infirmière autorisée,  
B. Sc, MHSc

Centre du vaccin, Division des  
approvisionnements UNICEF  
Copenhagen, Danemark

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

Bureau du conseiller scientifique en  
chef, Agence de la santé publique du  
Canada, Ottawa, Canada

Jacqueline J Gindler, M.D.

Centre de prévention et de contrôle  
des maladies  
Atlanta, États-Unis

Richard Heller, B.M. B.C., M.D., FRCP  
Universités de Manchester,  
Royaume-Uni et Newcastle, Australie

Rahul Jain, M.D., CCMF, MScCH  
Department of Family and Community  
Medicine (département de médecine  
familiale et communautaire)  
l'Université de Toronto et le  
Sunnybrook Health Sciences Centre,  
Toronto, Canada

Jennifer LeMessurier, M.D., M.S.P.,  
Résidente, Santé publique et  
médecine familiale, Université  
d'Ottawa, Ottawa, Canada

Caroline Quach, M.D., M. Sc, FRCPC,  
FSHEA

Microbiologiste-infectiologue  
pédiatrique, Centre hospitalier  
universitaire Sainte-Justine et  
Université de Montréal, Montréal,  
Québec, Canada

### Références Photographiques

La couverture de cette édition représente le virus respiratoire syncytial (VRS) avec deux types de spicules de surface virale. Le VRS cause le rhume. (<https://www.shutterstock.com/image-photo/structure-medical-researches-quality-blurred-background-1350333653>)

### Contactez-le bureau de la rédaction

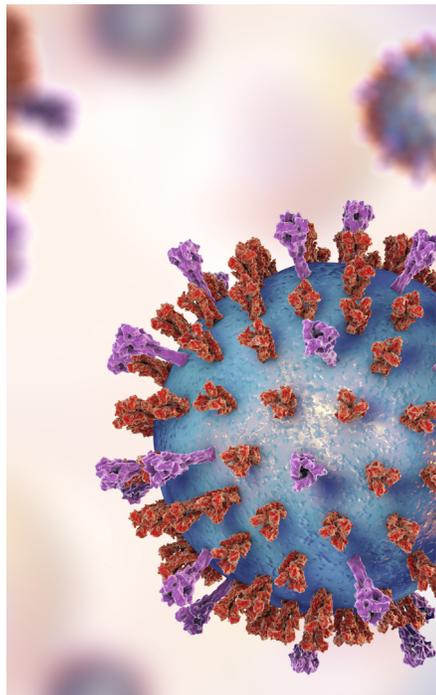
[phac.ccd-rmtc.aspc@canada.ca](mailto:phac.ccd-rmtc.aspc@canada.ca)  
613.301.9930

#### Répertorié

dans PubMed, Directory of Open  
Access (DOAJ)/Medicus

#### Disponible

dans PubMed Central (texte entier)



# VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL

## TABLE DES MATIÈRES

### RECHERCHE

Aperçu de la filière de candidats vaccins contre le virus respiratoire syncytial au Canada 63

*A Killikelly, M Tunis, A House, C Quach, W Vaudry, D Moore*

Analyse des lacunes visant à évaluer le niveau de préparation des Canadiens à l'introduction des vaccins contre le virus respiratoire syncytial : compte rendu d'une retraite d'experts 71

*A Killikelly, A Shane, MW Yeung, M Tunis, C Bancej, A House, W Vaudry, D Moore, C Quach*

### INFOGRAPHIQUE

Sommaire des produits de vaccins contre le VRS en phase avancée de développement 79

### ÉCLOSION

Importante éclosion communautaire d'oreillons au Manitoba (Canada) entre septembre 2016 et décembre 2018 80

*Y Wei, K Wilkinson, R Rusk, K Kadkhoda, C Loepky*

### SURVEILLANCE

Surveillance de la rougeole au Canada : 2018 87

*C Coulby, F Reyes Domingo, J Hiebert, D MacDonald*

### ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Facteurs de risque associés à la tuberculose pharmacorésistante dans un centre de référence situé à Toronto (Ontario) au Canada : 2010 à 2016 95

*T Hirama, N Sabur, P Derkach, J McNamee, H Song, T Marras, S Brode*

### SÉRIE

L'entrevue motivationnelle : un outil particulièrement efficace pour atténuer la réticence à la vaccination 104

*A Gagneur*

### MISE À JOUR

Maladie à coronavirus (COVID-19) 110



# Aperçu de la filière de candidats vaccins contre le virus respiratoire syncytial au Canada

April Killikelly<sup>1</sup>, Matthew Tunis<sup>1</sup>, Althea House<sup>1</sup>, Caroline Quach<sup>2</sup>, Wendy Vaudry<sup>3</sup>, Dorothy Moore<sup>4</sup>

## Résumé

Un vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS) est activement recherché depuis plus de 60 ans en raison des effets de la maladie du VRS sur la santé des nourrissons. Toutefois, la seule mesure préventive disponible actuellement au Canada et ailleurs se limite à l'immunisation passive des nourrissons et enfants à haut risque avec un anticorps monoclonal.

Plusieurs obstacles empêchent la création d'un vaccin contre le VRS, notamment l'aggravation de la maladie chez les nourrissons causée par le vaccin. Au cours des dix dernières années, plusieurs avancées importantes dans les domaines de l'immunologie cellulaire et de la structure des protéines ont conduit au passage de nouveaux produits en phase finale de développement clinique. En date de juillet 2019, 16 organismes mènent 121 essais cliniques sur la mise au point d'un vaccin contre le VRS. Cinq technologies dominent le domaine de la création d'un vaccin contre le VRS : quatre agents d'immunisation active (vaccins vivants atténués, à base de particules, à sous-unités et à base de vecteurs) et un nouvel agent d'immunisation passive (anticorps monoclonal). Des essais cliniques de phase 3 des candidats vaccins pour les femmes enceintes, les nourrissons, les enfants et les personnes âgées sont en cours. La prévention du VRS changera énormément dans les dix prochaines années.

**Citation proposée :** Killikelly A, Tunis M, House A, Quach C, Vaudry W, Moore D. Aperçu de la filière de candidats vaccins contre le virus respiratoire syncytial au Canada. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2020;46(4):63–70. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v46i04a01f>

**Mots clés :** vaccin, Comité consultatif national sur l'immunisation, CCNI, immunisation, VRS, virus respiratoire syncytial

## Introduction

L'infection causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) représente un important fardeau de maladie au Canada et dans le monde. La répartition par âge du fardeau de maladie liée au VRS est bimodale : l'impact le plus important se fait sentir au cours des deux premières années de la vie et chez les adultes âgés. Le VRS serait à l'origine de 3,4 millions d'hospitalisations et de 100 000 décès dans le monde chaque année (1). Au Canada, le fardeau des maladies et des hospitalisations causées par le VRS est saisi par divers systèmes de surveillance. Il existe des interventions médicales de prévention et d'assistance pour prévenir ou traiter le VRS, mais la vaccination est porteuse d'espoir en tant que méthode pour réduire le fardeau sanitaire et économique du VRS.

Le VRS est un orthopneumovirus de la famille des pneumoviridae. Il s'agit d'un virus à ARN monocaténaire de polarité négative ayant 11 protéines (2). La protéine F à la surface de la membrane virale est le médiateur de la fusion entre

le virus et la cellule hôte. Deux conformations de la protéine F ont été définies : la pré-fusion et la post-fusion. Certains épitopes neutralisants sont présents sur les deux conformations, notamment le site II ciblé par le palivizumab. D'autres épitopes neutralisants ne sont présents que sur la pré-fusion F, notamment les sites V (ciblés par le suptavumab) et Ø (ciblés par le nirsevimab). Sans stabilisation ou modification spécifique, la protéine F existera dans un spectre de conformations, qui auront des profils antigéniques et de neutralisation différents. Sans stabilisation, cet immunogène s'installera dans une conformation post-fusion au fil du temps.

Deux sous-types de VRS ont été définis, le VRS/A et le VRS/B. Le sous-type A est plus prévalent que le sous-type B (3). Le VRS infecte les cellules des voies respiratoires humaines, y compris les cellules épithéliales polarisées, différenciées et ciliées, et provoque l'infection des voies respiratoires supérieures et inférieures. Les maladies graves se manifestent cliniquement

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



## Affiliations

<sup>1</sup> Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa, ON

<sup>2</sup> Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, QC

<sup>3</sup> Hôpital pour enfants Stollery, Université d'Alberta, Edmonton, AB

<sup>4</sup> Université McGill, Montréal, QC

## \*Correspondance :

[phac.naci-ccni.aspc@canada.ca](mailto:phac.naci-ccni.aspc@canada.ca)



par des affections pseudo-grippales et des infections des voies respiratoires inférieures (IVRI), la bronchiolite étant la forme grave la plus courante chez les jeunes enfants. Les premières infections par le VRS peuvent entraîner des IVRI symptomatiques, dont une minorité nécessite une hospitalisation. Une surveillance canadienne visant à déterminer le fardeau du VRS dans différentes populations est en cours.

La seule contre-mesure actuellement disponible pour le VRS est le palivizumab, un anticorps monoclonal administré à titre prophylactique aux nourrissons et aux enfants de moins de deux ans présentant un risque élevé d'infection grave.

Un vaccin contre le VRS est recherché depuis plus de 60 ans en raison de ses effets potentiels sur la santé de diverses tranches d'âge. Une ombre a été jetée sur la création des vaccins dans les années 1960, lors de l'essai d'un vaccin contre le VRS inactivé au formol (VRS-IF) chez des enfants séronégatifs, c'est-à-dire naïfs aux antigènes du VRS. Au lieu d'induire une protection, l'immunisation a entraîné une aggravation des symptômes respiratoires (ASR) lors d'une infection ultérieure par le VRS, ce qui a entraîné deux décès (4–7).

Récemment, l'élaboration d'un vaccin contre le VRS a permis de mieux comprendre la biologie des lymphocytes T et la structure des protéines, ainsi que de mieux délimiter les différentes

populations à risque pour le VRS. En date de juillet 2019, 16 organismes ont entrepris la création d'un vaccin contre le VRS dans le cadre de 121 essais cliniques. Des candidats vaccins sont en cours d'élaboration pour les enfants, les personnes âgées et les femmes enceintes. Des essais cliniques de phase 3 ciblant les populations pédiatriques, les adultes âgés et les femmes enceintes sont en cours.

Cinq technologies dominent le domaine de la création d'un vaccin contre le VRS : quatre agents d'immunisation active (vaccins vivants atténués, à base de particules, à sous-unités et à base de vecteurs) et un nouvel agent d'immunisation passive (anticorps monoclonal). D'autres essais sont à la fin de la phase préclinique et au début de la phase clinique.

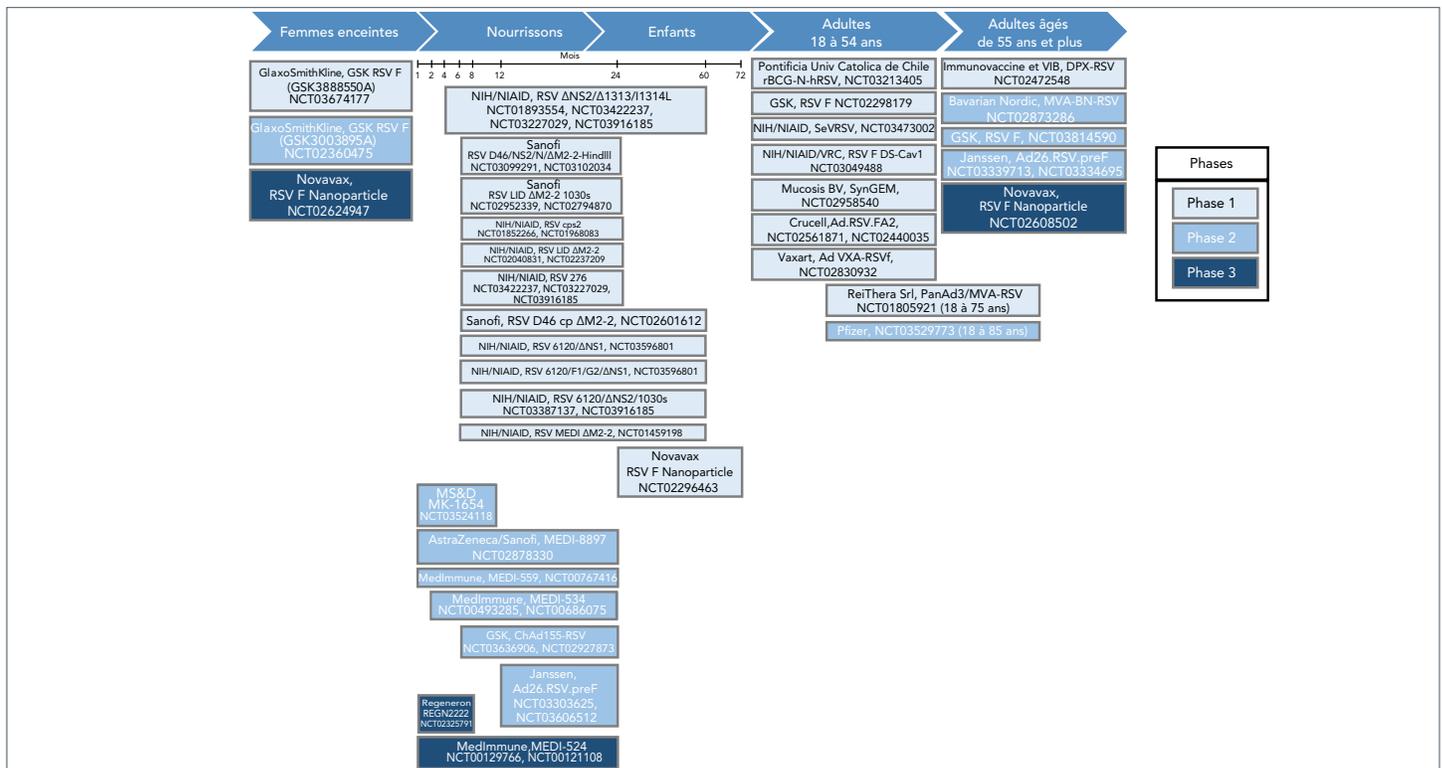
L'objectif de cet aperçu est de résumer les candidats vaccins dans les cinq différentes technologies vaccinales pour trois populations cibles et de définir les contraintes actuelles empêchant la création d'un vaccin contre le VRS.

## Résultats clés

### Technologies et stratégies d'immunisation

Des essais cliniques concernant les mères, enfants et adultes âgés sont en cours. La **figure 1**, basée sur les données recueillies

**Figure 1 : Résumé des populations cibles du vaccin contre le VRS**



Abréviations : BN, Bavarian Nordic; DPX, DepoVax; MVA, modified vaccinia virus Ankara; NCT, National Clinical Trial; NIAID, National Institute of Allergy and Infectious Diseases; NIH, National Institutes of Health; RSV, respiratory syncytial virus; SeVRSV, Sendai virus vectored Respiratory Syncytial Virus; VRC, Vaccine Research Center  
 Remarque : chaque case (indiquant l'organisme responsable de l'élaboration et le numéro NCT) représente un candidat vaccin en phase de développement clinique. La case devient de plus en plus foncée à mesure que la phase d'élaboration progresse. Ces cases sont organisées en fonction de la population cible qui s'aligne étroitement sur les populations à risque de maladie grave. Comme pour les autres vaccins en cours de création, les premiers essais cliniques de phase 1 qui évaluent la sécurité sont réalisés chez des adultes en bonne santé et les phases ultérieures sont des essais cliniques (phases 2 et 3) sont réalisées dans la population cible d'intérêt pour évaluer l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle  
 Adapté de : Graham (2019) (8)



jusqu'au 1<sup>er</sup> juillet 2019, représente les produits de vaccination contre le VRS en cours d'élaboration pour chaque population cible à risque pour le VRS. Des essais cliniques de phase 3 qui ciblent les femmes enceintes, les enfants et les adultes âgés sont en cours. Nous résumons ci-dessous les avancées pour chaque type de candidat vaccin, en particulier les produits aux stades ultérieurs du développement clinique (essais cliniques de phase 2 ou 3).

### Vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués sont des versions du VRS capables de se répliquer, mais qui ont été modifiées pour réduire le risque de maladies graves. Ils peuvent être créés à partir de techniques traditionnelles (par sensibilité thermique ou chimique) ou par la génétique inverse pour obtenir un vaccin compétent à réplication atténuée. La difficulté de cette technique consiste à diminuer la pathogénicité du virus tout en conservant sa fonction de réplication pour stimuler les réponses immunitaires. L'un des principaux inconvénients, cependant, est la possibilité d'une réversion partielle vers le virus de type sauvage (9).

Cette technique présente plusieurs avantages : possibilité d'administration sans aiguille par voie intranasale; absence d'aggravation de la maladie (10); réplication en présence d'anticorps maternels dans le cas de vaccin intranasal (11); et stimulation de l'immunité cellulaire et humorale de façon systémique et locale (12). Aucun candidat vaccin de ce type n'a dépassé la phase 2 des essais cliniques. La nature répliquative de ce vaccin et la réduction du risque d'ARS en font une stratégie intéressante pour les nourrissons séronégatifs.

### Vaccins à base de vecteurs

Les vaccins à base de vecteurs sont créés à partir de composants du VRS insérés dans un vecteur porteur, créant ainsi un vecteur chimérique. Ce vecteur chimérique se réplique selon les propriétés du vecteur porteur et induit des réponses immunitaires à la fois à la séquence d'insertion et à la séquence porteuse. L'objectif est que le vecteur porteur améliore les réponses aux composants du VRS. Cette plateforme est intéressante pour les populations pédiatriques et les adultes âgés en raison du risque réduit d'ARS. Contrairement aux vaccins vivants atténués, la nature chimérique de ces vecteurs signifie qu'il n'y a aucun risque de réversion vers le VRS de type sauvage. De plus, les vecteurs de réplication sont capables de stimuler les réponses immunitaires aux séquences insérées. Plusieurs entreprises utilisent des variantes de cette plateforme comme candidats vaccins contre le VRS. (Voir l'aperçu des produits de chaque fabricant dans l'infographie).

- Bavarian Nordic (BN) développe un vecteur à partir du virus modifié de la Vaccinia Ankara (MVA), basé sur le virus orthopox utilisé comme vaccin contre la varicelle. Ce vecteur est utilisé pour exprimer plusieurs antigènes du VRS, y compris les protéines de type sauvage F, G, N, M2-1, et potentiellement d'autres protéines. Ce candidat est en

phase 2 des essais cliniques du MVA-BN-RSV chez les adultes âgés [National Clinical Trial (NCT)02873286] pour une stratégie à une ou deux doses par voie intramusculaire. Cet essai a démontré que ce vaccin induit à la fois des réponses des lymphocytes B et T et des anticorps neutralisants.

- GlaxoSmithKline (GSK) développe un vecteur non répliquant à partir de l'adénovirus 155 du chimpanzé (ChAd155), un adénovirus simien conçu par GSK pour produire la protéine F, N et M2-1. La version de la protéine F du VRS insérée dans ce vecteur n'avait pas le domaine transmembranaire et la conformation de F est inconnue. Chez les adultes, ce vaccin intramusculaire était sûr et bien toléré, et a induit des réponses immunitaires cellulaires et humorales. Ce vaccin est actuellement en essais cliniques de phase 2 chez des nourrissons séropositifs âgés de six mois et plus (NCT03636906). Des essais cliniques de phase 2 chez des nourrissons séronégatifs (âgés de 6 à 11 mois) sont en cours.
- Janssen développe un vecteur à partir de l'adénovirus 26 (Ad26), un adénovirus humain, utilisé comme vecteur porteur des antigènes de la protéine F en conformation préfusion. Ce vecteur est en cours d'évaluation chez les adultes âgés et les nourrissons dans le cadre d'essais cliniques de phase 2 (NCT03606512 ; NCT03982199). Chez les personnes âgées, ce vecteur est évalué seul et en conjonction avec une protéine de sous-unité (NCT03502707).

### Vaccins à sous-unités

Les vaccins à sous-unités sont composés de protéines virales purifiées. Ils sont administrés seuls ou avec un adjuvant, souvent sous forme de solution aqueuse ou d'émulsion, selon la voie d'administration ou l'adjuvant utilisé pour stimuler des réponses immunitaires. On s'attend à ce que ce type de vaccin induise principalement des réponses humorales et l'activation des lymphocytes T CD4+ (13). L'absence de réponse des lymphocytes T CD8+ et les antécédents d'ASR imposent la prudence dans l'utilisation de ce type de vaccin chez les nourrissons séronégatifs. Dans les populations séropositives, y compris les personnes âgées et les femmes enceintes, ces types de vaccins offrent la possibilité de stimuler les réponses d'anticorps protecteurs. Les vaccins à base de protéines hybrides ou en conformation préfusion peuvent ou non être synonymes en fonction de leurs profils d'antigénicité ou des caractéristiques de leurs structures à haute résolution.

- GSK travaille sur la création d'un candidat vaccin à base de protéine stabilisée en conformation préfusion. Ce produit est en cours d'élaboration pour les populations maternelles et en phase 2 pour les personnes âgées (NCT03814590). Lors des essais de phase 1, l'adjuvant à l'alun n'a eu aucun effet sur la neutralisation des réponses des anticorps (NCT02298179). Le produit sans adjuvant était destiné à un essai clinique de phase 2 chez les femmes enceintes, mais il a été retiré en raison de problèmes de stabilité des protéines pendant la fabrication (NCT03191383).



- Janssen développe un candidat vaccin à sous-unités qui est en cours d'évaluation avec et sans vaccin d'adénovirus. Cette protéine se trouverait dans la conformation préfusion. Un nouveau candidat de la protéine hybride stabilisée dans sa conformation préfusion est maintenant en essais de phase 2 pour les populations d'adultes âgés et maternelles. Ce programme est actuellement en essais cliniques de phase 1/2 (NCT03502707).

## Vaccins à base de particules

Les vaccins à base de particules sont composés de particules nanoscopiques synthétisées qui présentent au système immunitaire de multiples copies d'un antigène sélectionné. L'objectif est de renforcer les réponses immunologiques aux immunogènes à partir d'un nombre élevé de copies et des propriétés de renforcement du système immunitaire de la matrice de particules.

- Novavax a créé un vaccin recombinant à particules de protéines hybrides avec du polysorbate 80, le ResVax. La conformation de cet immunogène était une forme pré-fusogène à clivage unique (14). Lors des essais cliniques de phase 1 chez les populations âgées et les femmes enceintes, ResVax s'est révélé sûr et a mené à la production d'anticorps concurrents au palivizumab (15). Cependant, lors des essais cliniques de phase 3 dans des populations âgées, ce candidat n'a pas atteint le résultat primaire (prévenir les maladies des voies respiratoires inférieures modérées à graves associées au VRS) ni le résultat secondaire (réduire toutes les maladies respiratoires symptomatiques dues au VRS) (NCT02608502). Actuellement, un essai de phase 2 est prévu pour évaluer une reformulation. Lors des essais cliniques de phase 3 chez les femmes enceintes, ce vaccin n'a pas atteint son objectif primaire (prévention des IVRI médicalement significatives liées au VRS chez les jeunes nourrissons), mais a tout de même démontré une efficacité de 39 % pour réduire les IVRI induites par le VRS dans les 90 premiers jours de vie, et une efficacité de 44 % dans la réduction de l'hospitalisation, la protection la plus importante étant observée lorsque le vaccin était administré avant 33 semaines de grossesse (NCT02624947).

## Anticorps monoclonaux

Des anticorps monoclonaux contre le VRS sont utilisés comme agents d'immunisation passive. Même après la création de programmes de vaccination, les anticorps monoclonaux peuvent continuer à fournir une prophylaxie dans les populations où l'immunisation active ne sera pas efficace, comme les personnes immunodéprimées, ou les enfants très prématurés qui reçoivent peu ou pas d'anticorps maternels. L'inconvénient de cette technologie est que les anticorps passifs protègent uniquement lorsqu'ils sont en circulation. La protection passive de l'anticorps monoclonal passif actuellement accessible, le palivizumab, dure environ un mois. De nouveaux anticorps monoclonaux sont en cours d'élaboration pour améliorer leur puissance et prolonger leur durée.

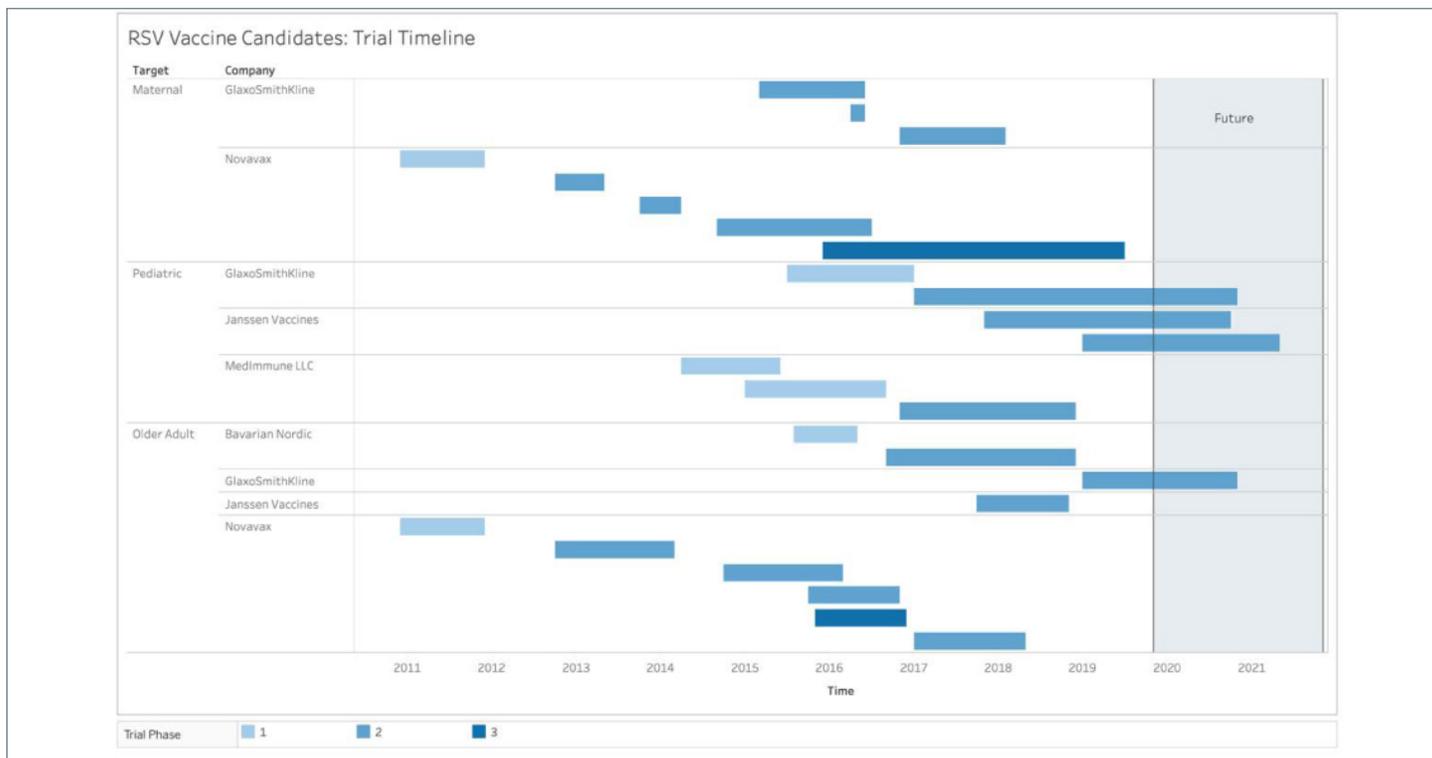
- AstraZeneca/Sanofi Pasteur élabore le nirsevimab (MEDI8897), un anticorps monoclonal anti-VRS humain recombinant conçu avec une triple substitution d'acides aminés dans le domaine constant pour augmenter sa demi-vie sérique. Cet anticorps cible un site sensible à la neutralisation,  $\sigma$ , situé à l'apex de la protéine F en conformation préfusion. L'efficacité d'une dose de ce produit pourrait atteindre 5 à 6 mois et assurer une protection pendant toute une saison de VRS en raison de l'augmentation de sa puissance et de sa demi-vie (16). La période de grande efficacité réelle de ce produit pourrait particulièrement profiter aux collectivités rurales et éloignées qui ont un accès réduit aux ressources de soins de santé et qui doivent actuellement se déplacer chaque mois pour obtenir du palivizumab.
- Regeneron a travaillé sur l'élaboration de REGN2222 (suptavumab), un anticorps monoclonal. Ce produit est passé rapidement de la phase 1 à la phase 3 des essais cliniques réalisés par la Food and Drug Administration en octobre 2015, mais n'a pas atteint son objectif primaire de prévention de l'infection par le VRS médicalement assistée dans les 150 premiers jours de vie (NCT02325791).

En résumé, cinq stratégies différentes sont poursuivies pour surmonter les difficultés concernant l'élaboration d'un vaccin contre l'infection par le VRS. Plus de 100 essais sont menés pour 38 candidats, et huit nouveaux essais ont été lancés rien que l'année dernière. La **figure 2**, basée sur les données recueillies jusqu'au 1<sup>er</sup> juillet 2019, décrit le calendrier des essais cliniques des produits en phase avancée de développement clinique. Ce pipeline de création de produits pour contrer le VRS gagne en importance, et il est possible que de nouveaux vaccins contre le VRS soient introduits sur le marché canadien dans les 2 à 5 prochaines années.

## Les obstacles à l'élaboration d'un vaccin contre le VRS

### Diversité des antigènes

Un candidat vaccin efficace tiendra compte de la diversité des antigènes présentés par le VRS, c'est-à-dire de la variabilité structurelle des protéines à la surface du virus. La réponse des anticorps protecteurs et neutralisants au VRS est dominée par des anticorps ciblant la protéine F en conformation préfusion à la surface du VRS (17,18). La séquence génétique de la protéine F ne varie pas beaucoup entre les souches de VRS [89 % de sa séquence est identique dans les souches A et B (19)], mais les acides aminés varient dans les épitopes spécifiques à la conformation préfusion. À mesure que de nouveaux produits seront autorisés et que leur utilisation se répandra, il sera essentiel de comprendre les réponses séro-épidémiologiques de la population pour savoir si les anticorps anti-conformation préfusion ou post-fusion sont des réponses dominantes et si celles-ci démontrent une protection équivalente contre le VRS de type A et B.

Figure 2 : Résumé du calendrier des produits de vaccination contre le VRS<sup>a</sup>

Abréviation : VRS, virus respiratoire syncytial

<sup>a</sup> Cette figure, basée sur les données recueillies jusqu'au 1<sup>er</sup> juillet 2019, décrit le calendrier des essais cliniques des produits en phase avancée de développement clinique. Chaque case représente un produit dans une phase de développement clinique. La case devient de plus en plus foncée à mesure que la phase d'élaboration progresse (Figure en anglais seulement)

## L'infection par le VRS amortit la réponse immunitaire

Le deuxième grand obstacle à l'élaboration d'un vaccin contre le VRS concerne les réponses immunitaires cellulaires et humorales : l'infection par le VRS amortit la réponse immunitaire. Les protéines de surface et internes du VRS peuvent déclencher des réponses immunitaires cellulaires et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, parallèlement aux réponses immunitaires humorales. Par contre, plusieurs mécanismes viraux agissent pour diminuer les réponses prolifératives et effectrices spécifiques au virus (20). Même lorsque les réponses cellulaires ne sont pas amorties par les mécanismes viraux, elles peuvent ne pas offrir de protection. La réponse au VRS médiée par les lymphocytes T CD8 est complexe et associée à la fois à la clairance virale et à la pathologie de la maladie, selon le type et l'emplacement des cellules (21,22). De plus, la réponse médiée par les lymphocytes T CD4+ n'est pas simple, car les réponses CD4 biaisées du sous-ensemble 2 des lymphocytes T auxiliaires ont été associées à des réactions vaccinales indésirables, mais elles sont nécessaires pour induire des réponses médiées par les anticorps et d'autres réponses cellulaires, notamment les lymphocytes T-folliculaires auxiliaires et les cellules effectrices (23,24). La clé de la création de vaccins consiste à renforcer les réponses immunitaires, malgré l'effet modérateur du VRS, pour atteindre les objectifs du programme de vaccination : les réponses humorales peuvent être ciblées

pour prévenir l'infection et les réponses cellulaires peuvent être augmentées pour prévenir les maladies graves (25). Des définitions claires des corrélats de protection pour chacune de ces réponses immunitaires sont nécessaires pour garantir que la séroconversion au cours des essais se traduise par l'efficacité du vaccin.

## Il n'y a pas de corrélats clairs de protection

La troisième grande difficulté est l'absence de corrélats clairs de protection pour les populations à risque. L'infection naturelle n'induit pas de protection. En effet, le fait que 100 % des enfants sont infectés à l'âge de deux ans, mais que la maladie du VRS se répète dans toutes les tranches d'âge le prouve. Des études longitudinales ont permis de constater que les enfants peuvent être naturellement réinfectés par la même souche de virus, mais que la deuxième infection et les suivantes sont moins graves (26,27). Des résultats similaires ont été obtenus chez les adultes (28). La raison n'est pas claire; il peut s'agir d'une combinaison d'une faible immunogénicité virale ou d'un renforcement immunologique entravé par des infections récurrentes (29). Les marqueurs biologiques de protection actuels sont humoraux, tels que mesurés par des tests qui déterminent la particularité des anticorps (y compris le test de concurrence du palivizumab) et leur fonction (tests de neutralisation). Par contre, ce n'est peut-être pas suffisant, comme l'illustre la défaillance tardive d'un anticorps monoclonal du Regeneron (suptavumab).



Des corrélats de protection différents peuvent être nécessaires pour les deux populations à risque de maladie grave due au VRS : les nourrissons et les adultes âgés. La vaccination des nourrissons est problématique, car les capacités immunitaires de ceux-ci sont sous-développées. Cette population peut être sensible à l'ASR induite par le vaccin, comme on l'a observé dans les essais sur le VRS inactivé par la formaline. L'ASR a été attribuée à une faible efficacité des anticorps (30) et à des réponses immunitaires CD4 biaisées par le Th2 (31–33). Les objectifs des programmes d'immunisation directe et indirecte des nourrissons comprennent la protection contre les infections, les maladies graves et l'hospitalisation (34). Des discussions sont en cours dans certaines administrations pour définir les seuils de protection dans de multiples corrélats humoraux et cellulaires de protection nécessaires avant de procéder aux essais cliniques dans les populations séronégatives (35).

Les personnes âgées sont confrontées à un problème différent : les réponses immunitaires qu'elles ont développées s'affaiblissent en raison de l'immunosénescence. La vaccination des personnes âgées peut avoir des objectifs différents et des corrélats de protection différents selon les priorités sanitaires de l'administration (34). Pour prévenir l'infection, les corrélats humoraux de protection peuvent être surveillés. Pour prévenir les maladies graves, les corrélats cellulaires de protection peuvent être surveillés. Ces deux objectifs ne sont pas incompatibles, mais un candidat vaccin peut être plus apte à atteindre l'un des deux objectifs que l'autre. Pour créer un vaccin à la fois efficace et performant, les fabricants de vaccins doivent tenir compte des objectifs de santé publique des programmes de vaccination et utiliser des corrélats de protection qui s'alignent sur ces objectifs dans les phases précliniques et cliniques de développement.

## Discussion

La clé de la création de vaccins sera de susciter une réponse immunitaire adaptée à l'âge dans chaque population cible. Les stratégies vaccinales actuelles tiennent compte des antécédents d'ASR ainsi que des caractéristiques immunologiques uniques et de la vulnérabilité des enfants séronégatifs. Les vaccins à virus vivant atténué et à virus vecteur sont deux stratégies de vaccination attrayantes pour les nourrissons et les enfants, car les vaccins répliquants ne protègent pas contre la maladie du VRS renforcée par le vaccin (10,36,37). Par ailleurs, les nouveaux-nés peuvent acquérir une immunité contre le VRS auprès de leur mère. Le transfert actif d'anticorps transplacentaires commence à la 28<sup>e</sup> à 30<sup>e</sup> semaine de grossesse, et la vaccination maternelle pour stimuler la réponse anti-VRS est destinée à renforcer la protection du nourrisson post-partum (38). Des stratégies d'immunisation des mères et des enfants sont mises en œuvre pour cibler directement et indirectement la population infantile.

Les personnes âgées font face à des problèmes différents : elles sont déjà séropositives, mais aussi confrontées à l'immunosénescence. Pour renforcer le répertoire immunologique de cette population à risque, des stratégies d'immunisation directe et indirecte, comme la vaccination des enfants (comme pour le rotavirus) (39), peuvent être poursuivies.

Le domaine de l'élaboration de vaccins contre les virus respiratoires est en pleine expansion. Les technologies testées et prouvées efficaces dans un domaine suscitent un développement généralisé. La conception d'immunogènes basée sur la structure, stimulée par la publication de la structure pré-F en 2013 (40), a favorisé la création de nouveaux vaccins contre le VRS sur de multiples plateformes vaccinales (voir figure 2). Les technologies permettant d'identifier et d'isoler les cellules B avec des récepteurs d'intérêt permettent l'identification d'anticorps monoclonaux présentant des caractéristiques utiles. Les délais de réglementation et de production de ces produits peuvent être plus courts que pour les vaccins traditionnels, ce qui fait pression sur les groupes de spécialistes pour qu'ils élaborent des directives en peu de temps. En ce sens, les vaccins à base d'ARNm peuvent réduire davantage les délais de production.

## Conclusion

Des progrès substantiels sont réalisés dans le domaine de la mise au point d'un vaccin contre le VRS. Les ministères fédéraux, provinciaux et territoriaux de la santé publique au Canada et à l'étranger doivent être informés des nouveaux produits à mesure qu'ils se rapprochent du marché — comment ils ont surmonté les principaux obstacles d'élaboration du vaccin contre le VRS et comment ils travaillent pour atteindre les objectifs de santé publique de chaque administration concernant le VRS.

## Déclaration des auteurs

A. K. — Rédaction de la première version, administration du projet, conceptualisation  
M. T. — Rédaction-révision et édition, conceptualisation, supervision  
A. H. — Rédaction-révision et édition, conceptualisation, supervision  
C. Q. — Rédaction-révision et édition, conceptualisation, supervision  
W. V. — Rédaction-révision et édition, conceptualisation, supervision  
D. M. — Rédaction-révision et édition, conceptualisation, supervision

## Conflit d'intérêts

Aucun.



## Remerciements

Les auteurs tiennent à souligner l'importante contribution de N. Winters à la création des figures.

## Financement

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

## Références

1. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EA, Madhi SA, Gessner BD, Polack FP, Balsells E, Acacio S, Aguayo C, Alassani I, Ali A, Antonio M, Awasthi S, Awori JO, Azziz-Baumgartner E, Baggett HC, Baillie VL, Balmaseda A, Barahona A, Basnet S, Bassat Q, Basualdo W, Bigogo G, Bont L, Breiman RF, Brooks WA, Broor S, Bruce N, Bruden D, Buchy P, Campbell S, Carosone-Link P, Chadha M, Chipeta J, Chou M, Clara W, Cohen C, de Cuellar E, Dang DA, Dash-Yandag B, Deloria-Knoll M, Dherani M, Eap T, Ebruke BE, Echavarria M, de Freitas Lázaro Emediato CC, Fasce RA, Feikin DR, Feng L, Gentile A, Gordon A, Goswami D, Goyet S, Groome M, Halasa N, Hirve S, Homaira N, Howie SR, Jara J, Jroundi I, Kartasasmita CB, Khuri-Bulos N, Kotloff KL, Krishnan A, Libster R, Lopez O, Lucero MG, Lucion F, Lupisan SP, Marcone DN, McCracken JP, Mejia M, Moisi JC, Montgomery JM, Moore DP, Moraleda C, Moyes J, Munywoki P, Mutyara K, Nicol MP, Nokes DJ, Nymadawa P, da Costa Oliveira MT, Oshitani H, Pandey N, Paranhos-Bacalà G, Phillips LN, Picot VS, Rahman M, Rakoto-Andrianarivelo M, Rasmussen ZA, Rath BA, Robinson A, Romero C, Russomando G, Salimi V, Sawatwong P, Scheltema N, Schweiger B, Scott JA, Seidenberg P, Shen K, Singleton R, Sotomayor V, Strand TA, Sutanto A, Sylla M, Tapia MD, Thamthitwat S, Thomas ED, Tokarz R, Turner C, Venter M, Waicharoen S, Wang J, Watthanaworawit W, Yoshida LM, Yu H, Zar HJ, Campbell H, Nair H; RSV Global Epidemiology Network. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017 Sep;390(10098):946–58. [DOI PubMed](#)
2. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory syncytial virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;372:3–38. [DOI PubMed](#)
3. Mufson MA, Orvell C, Rafnar B, Norrby E. Two distinct subtypes of human respiratory syncytial virus. *J Gen Virol* 1985;66 (Pt 10):2111–24. [DOI](#)
4. Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, Schieble JH, Lennette EH. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *Am J Epidemiol* 1969 Apr;89(4):449–63. [DOI PubMed](#)
5. Fulginiti VA, Eller JJ, Sieber OF, Joyner JW, Minamitani M, Meiklejohn G. Respiratory virus immunization. I. A field trial of two inactivated respiratory virus vaccines; an aqueous trivalent parainfluenza virus vaccine and an alum-precipitated respiratory syncytial virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1969 Apr;89(4):435–48. [DOI PubMed](#)
6. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1969 Apr;89(4):405–21. [DOI PubMed](#)
7. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, Parrott RH. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969 Apr;89(4):422–34. [DOI PubMed](#)
8. Graham BS. Immunological goals for respiratory syncytial virus vaccine development. *Curr Opin Immunol* 2019 Aug;59:57–64. [DOI PubMed](#)
9. Kim HW, Arrobio JO, Brandt CD, Wright P, Hodes D, Chanock RM, Parrott RH. Safety and antigenicity of temperature sensitive (TS) mutant respiratory syncytial virus (RSV) in infants and children. *Pediatrics* 1973 Jul;52(1):56–63. [PubMed](#)
10. Wright PF, Karron RA, Belshe RB, Shi JR, Randolph VB, Collins PL, O'Shea AF, Gruber WC, Murphy BR. The absence of enhanced disease with wild type respiratory syncytial virus infection occurring after receipt of live, attenuated, respiratory syncytial virus vaccines. *Vaccine* 2007 Oct;25(42):7372–8. [DOI PubMed](#)
11. Wright PF, Karron RA, Belshe RB, Thompson J, Crowe JE Jr, Boyce TG, Halburnt LL, Reed GW, Whitehead SS, Anderson EL, Wittek AE, Casey R, Eichelberger M, Thumar B, Randolph VB, Udem SA, Chanock RM, Murphy BR. Evaluation of a live, cold-passaged, temperature-sensitive, respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy. *J Infect Dis* 2000 Nov;182(5):1331–42. [DOI PubMed](#)
12. Karron RA, Wright PF, Belshe RB, Thumar B, Casey R, Newman F, Polack FP, Randolph VB, Deatly A, Hackell J, Gruber W, Murphy BR, Collins PL. Identification of a recombinant live attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate that is highly attenuated in infants. *J Infect Dis* 2005 Apr;191(7):1093–104. [DOI PubMed](#)
13. Rossey I, Saelens X. Vaccines against human respiratory syncytial virus in clinical trials, where are we now? *Expert Rev Vaccines* 2019 Oct;18(10):1053–67. [DOI PubMed](#)
14. Smith G, Raghunandan R, Wu Y, Liu Y, Massare M, Nathan M, Zhou B, Lu H, Boddapati S, Li J, Flyer D, Glenn G. Respiratory syncytial virus fusion glycoprotein expressed in insect cells form protein nanoparticles that induce protective immunity in cotton rats. *PLoS One* 2012;7(11):e50852. [DOI PubMed](#)
15. Fries L, Shinde V, Stoddard JJ, Thomas DN, Kpamegan E, Lu H, Smith G, Hickman SP, Piedra P, Glenn GM. Immunogenicity and safety of a respiratory syncytial virus fusion protein (RSV F) nanoparticle vaccine in older adults. *Immun Ageing* 2017;14:8-017-0090-7. [DOI PubMed](#)
16. Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J, Moldt B, Khan A, Svabek C, McAuliffe JM, Wrapp D, Patel NK, Cook KE, Richter BWM, Ryan PC, Yuan AQ, Suzich JA. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med* 2017;9(388):eaaj1928. [PubMed](#)



17. Gilman MS, Castellanos CA, Chen M, Ngwuta JO, Goodwin E, Moin SM, Mas V, Melero JA, Wright PF, Graham BS, McLellan JS, Walker LM. Rapid profiling of RSV antibody repertoires from the memory B cells of naturally infected adult donors. *Sci Immunol* 2016;1(6):eaaj1879. [DOI PubMed](#)
18. Ngwuta JO, Chen M, Modjarrad K, Joyce MG, Kanekiyo M, Kumar A, Yassine HM, Moin SM, Killikelly AM, Chuang GY, Druz A, Georgiev IS, Rundlet EJ, Sastry M, Stewart-Jones GB, Yang Y, Zhang B, Nason MC, Capella C, Peeples ME, Ledgerwood JE, McLellan JS, Kwong PD, Graham BS. Prefusion F-specific antibodies determine the magnitude of RSV neutralizing activity in human sera. *Sci Transl Med* 2015 Oct;7(309):309ra162. [DOI PubMed](#)
19. Sullender WM. Respiratory syncytial virus genetic and antigenic diversity. *Clin Microbiol Rev* 2000 Jan;13(1):1–15. [DOI PubMed](#)
20. Boyoglu-Barnum S, Chirkova T, Anderson LJ. Biology of infection and disease pathogenesis to guide RSV vaccine development. *Front Immunol* 2019 Jul;10(1675):1–28. [DOI PubMed](#)
21. Liu J, Haddad EK, Marceau J, Morabito KM, Rao SS, Filali-Mouhim A, Sekaly RP, Graham BS. A numerically subdominant CD8 T cell response to matrix protein of respiratory syncytial virus controls infection with limited immunopathology. *PLoS Pathog* 2016 Mar;12(3):e1005486. [DOI PubMed](#)
22. Schmidt ME, Knudson CJ, Hartwig SM, Pewe LL, Meyerholz DK, Langlois RA, Harty JT, Varga SM. Memory CD8 T cells mediate severe immunopathology following respiratory syncytial virus infection. *PLoS Pathog* 2018 Jan;14(1):e1006810. [DOI PubMed](#)
23. Ruckwardt TJ, Bonaparte KL, Nason MC, Graham BS. Regulatory T cells promote early influx of CD8+ T cells in the lungs of respiratory syncytial virus-infected mice and diminish immunodominance disparities. *J Virol* 2009 Apr;83(7):3019–28. [DOI PubMed](#)
24. Liu J, Cao S, Peppers G, Kim SH, Graham BS. Clonotype-specific avidity influences the dynamics and hierarchy of virus-specific regulatory and effector CD4(+) T-cell responses. *Eur J Immunol* 2014 Apr;44(4):1058–68. [DOI PubMed](#)
25. Domachowske JB, Rosenberg HF. Respiratory syncytial virus infection: immune response, immunopathogenesis, and treatment. *Clin Microbiol Rev* 1999 Apr;12(2):298–309. [DOI PubMed](#)
26. Agoti CN, Mwihuri AG, Sande CJ, Onyango CO, Medley GF, Cane PA, Nokes DJ. Genetic relatedness of infecting and reinfecting respiratory syncytial virus strains identified in a birth cohort from rural Kenya. *J Infect Dis* 2012 Nov;206(10):1532–41. [DOI PubMed](#)
27. Ohuma EO, Okiro EA, Ochola R, Sande CJ, Cane PA, Medley GF, Bottomley C, Nokes DJ. The natural history of respiratory syncytial virus in a birth cohort: the influence of age and previous infection on reinfection and disease. *Am J Epidemiol* 2012 Nov;176(9):794–802. [DOI PubMed](#)
28. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991 Apr;163(4):693–8. [DOI PubMed](#)
29. Munir S, Hillyer P, Le Nouën C, Buchholz UJ, Rabin RL, Collins PL, Bukreyev A. Respiratory syncytial virus interferon antagonist NS1 protein suppresses and skews the human T lymphocyte response. *PLoS Pathog* 2011 Apr;7(4):e1001336. [DOI PubMed](#)
30. Murphy BR, Walsh EE. Formalin-inactivated respiratory syncytial virus vaccine induces antibodies to the fusion glycoprotein that are deficient in fusion-inhibiting activity. *J Clin Microbiol* 1988 Aug;26(8):1595–7. [DOI PubMed](#)
31. Graham BS, Henderson GS, Tang YW, Lu X, Neuzil KM, Colley DG. Priming immunization determines T helper cytokine mRNA expression patterns in lungs of mice challenged with respiratory syncytial virus. *J Immunol* 1993 Aug;151(4):2032–40. [PubMed](#)
32. Taylor G. Bovine model of respiratory syncytial virus infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;372:327–45. [DOI PubMed](#)
33. Polack FP, Teng MN, Collins PL, Prince GA, Exner M, Regele H, Lirman DD, Rabold R, Hoffman SJ, Karp CL, Kleeberger SR, Wills-Karp M, Karron RA. A role for immune complexes in enhanced respiratory syncytial virus disease. *J Exp Med* 2002 Sep;196(6):859–65. [DOI PubMed](#)
34. Killikelly A, Shane A, Yeung MW, Tunis M, Bancej C, House A, Vaudry W, Moore D, Quach C. Analyse des lacunes visant à évaluer le niveau de préparation des Canadiens à l'introduction des vaccins contre le virus respiratoire syncytial : compte rendu d'une retraite d'experts. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2020;46(4):71–8. [DOI](#)
35. Browne SK, Beeler JA, Roberts JN. Summary of the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting held to consider evaluation of vaccine candidates for the prevention of respiratory syncytial virus disease in RSV-naïve infants. *Vaccine* 2020 Jan;38(2):101–6. [DOI PubMed](#)
36. Karron RA, Buchholz UJ, Collins PL. Live-attenuated respiratory syncytial virus vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;372:259–84. [DOI PubMed](#)
37. Waris ME, Tsou C, Erdman DD, Day DB, Anderson LJ. Priming with live respiratory syncytial virus (RSV) prevents the enhanced pulmonary inflammatory response seen after RSV challenge in BALB/c mice immunized with formalin-inactivated RSV. *J Virol* 1997 Sep;71(9):6935–9. [DOI PubMed](#)
38. Ogilvie MM, Vathenen AS, Radford M, Codd J, Key S. Maternal antibody and respiratory syncytial virus infection in infancy. *J Med Virol* 1981;7(4):263–71. [DOI PubMed](#)
39. Yamin D, Jones FK, DeVincenzo JP, Gertler S, Kobiler O, Townsend JP, Galvani AP. Vaccination strategies against respiratory syncytial virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016 Nov;113(46):13239–44. [DOI PubMed](#)
40. McLellan JS, Chen M, Leung S, Graepel KW, Du X, Yang Y, Zhou T, Baxa U, Yasuda E, Beaumont T, Kumar A, Modjarrad K, Zheng Z, Zhao M, Xia N, Kwong PD, Graham BS. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. *Science* 2013 May;340(6136):1113–7. [DOI PubMed](#)



# Analyse des lacunes visant à évaluer le niveau de préparation des Canadiens à l'introduction des vaccins contre le virus respiratoire syncytial : compte rendu d'une retraite d'experts

April Killikelly<sup>1</sup>, Amanda Shane<sup>1</sup>, Man Wah Yeung<sup>1</sup>, Matthew Tunis<sup>1</sup>, Christina Bancej<sup>1</sup>, Althea House<sup>1</sup>, Wendy Vaudry<sup>2</sup>, Dorothy Moore<sup>3</sup>, Caroline Quach<sup>4</sup>

## Résumé

Le virus respiratoire syncytial (VRS) peut provoquer des maladies graves chez les nourrissons et les personnes âgées. Plusieurs candidats vaccins sont en cours de développement et leur utilisation pourrait être autorisée au Canada dans les deux à cinq prochaines années. L'Agence de la santé publique du Canada s'est employée à améliorer le niveau de préparation à l'introduction du vaccin contre le VRS et de candidats vaccins pour l'immunisation passive en organisant une retraite d'experts, dont l'objectif consistait à cerner les lacunes dans les connaissances en matière de surveillance et de recherche et développement, et ce, sous l'angle des priorités de santé publique des provinces et des territoires concernant le VRS.

Nous avons déterminé que les candidats vaccins contre le VRS en cours de développement répondaient pleinement à quatre des cinq priorités de santé publique, et avons mis en évidence les lacunes à combler dans les données concernant l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle des vaccins. Nous avons constaté que les données de surveillance disponibles étaient limitées ou suffisantes pour étayer le processus décisionnel relatif à quatre des cinq priorités de santé publique liées au VRS, et avons mis en évidence des lacunes dans les données concernant plusieurs populations clés : (i) pour les cas de VRS de moins de 17 ans, il demeure des lacunes dans les données utilisées en guise de dénominateur dans le calcul de l'incidence et dans les données sur les consultations externes avec soins médicaux; (ii) pour les cas de VRS dans les collectivités autochtones et éloignées, il demeure des lacunes dans les données sur l'incidence, la prévalence, les facteurs de risque particuliers, la faisabilité et l'acceptabilité; (iii) pour les cas de VRS chez les personnes âgées, il demeure des lacunes dans les données sur l'incidence. Ce processus a contribué à démontrer la faisabilité de l'analyse des lacunes dans les données de surveillance pour étayer les décisions relatives aux vaccins et aux produits immunitaires candidats, et a mis en évidence le soutien des intervenants à cet égard.

**Citation proposée :** Killikelly A, Shane A, Yeung MW, Tunis M, Bancej C, House A, Vaudry W, Moore D, Quach C. Analyse des lacunes visant à évaluer le niveau de préparation des Canadiens à l'introduction des vaccins contre le virus respiratoire syncytial : compte rendu d'une retraite d'experts. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2020;46(4):71–8. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v46i04a02f>

**Mots-clés :** vaccin, Comité consultatif national de l'immunisation, CCNI, immunisation, VRS, virus respiratoire syncytial

## Introduction

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) est le Groupe technique consultatif national sur la vaccination (GTCNV) du Canada, et a pour mandat de présenter à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des recommandations techniques sur l'utilisation des vaccins. Pour formuler ses recommandations, le CCNI s'appuie sur un large éventail de

données probantes, notamment les caractéristiques des vaccins, le fardeau de morbidité, ainsi que l'éthique, l'équité, la faisabilité et l'acceptabilité des programmes d'immunisation. Tous ces éléments sont considérés comme des facteurs essentiels pour les décideurs provinciaux et territoriaux (PT) du Canada (1).

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



## Affiliations

- <sup>1</sup> Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa, ON
- <sup>2</sup> Hôpital pour enfants Stollery, Université d'Alberta, Edmonton, AB
- <sup>3</sup> Université McGill, Montréal, QC
- <sup>4</sup> Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, QC

## \*Correspondance :

[phac.naci-ccni.aspc@canada.ca](mailto:phac.naci-ccni.aspc@canada.ca)



Étant donné que de nombreux vaccins contre le virus respiratoire syncytial (VRS) sont en cours de développement clinique, le CCNI a besoin de données sur l'épidémiologie du VRS et le coût des nouveaux candidats vaccins pour élaborer des recommandations complètes sur ces facteurs de décision. Compte tenu des besoins de santé publique et de la brièveté des délais impartis pour la formulation des recommandations sur les nouveaux vaccins, l'ASPC a saisi l'occasion d'améliorer le niveau de préparation à l'introduction des vaccins contre le VRS en organisant une retraite d'experts pour analyser les lacunes et mieux comprendre les besoins actuels et futurs des décideurs en matière de vaccination. Le secrétariat du CCNI, appuyé par un comité consultatif technique, a (i) coordonné la détermination des priorités de santé publique (PSP) des PT relativement au VRS; (ii) sélectionné les participants en fonction de leur expertise dans les domaines de la surveillance du VRS, de la recherche, de l'économie, de la santé pédiatrique et de l'immunisation, ainsi que de manière à garantir la représentation des principaux groupes à l'intérieur et à l'extérieur du gouvernement (se reporter à l'**annexe 1**); et (iii) sélectionné les fabricants de l'industrie pour faire le point sur le progrès des essais cliniques avancés chez les humains (phase 2 ou plus). Les représentants de l'industrie ont été invités à présenter leurs données par téléconférence et les participants à la retraite ont pris part à des discussions confidentielles.

## Contexte

Le fardeau de morbidité lié à l'infection par le VRS pèse lourdement sur le Canada et dans le monde. La répartition par âge de ce fardeau est bimodale, l'incidence la plus forte s'observant au cours des deux premières années de vie et chez les personnes âgées. Le Canada ne dispose pas de données publiées, mais les données d'autres pays à revenu élevé montrent une tendance bimodale des taux d'hospitalisation associés au VRS par tranche de 1 000 personnes : 26,3 (0 à 5 mois); 11,3 (6 à 11 mois); 1,4 (12 à 59 mois); 1,0 (65 ans ou plus) (2,3).

En fonction de la population concernée, les vaccins destinés aux populations maternelles, infantiles ou âgées ont des effets différents sur la prévention du VRS. Pour effectuer une analyse des lacunes, nous devions, dans un premier temps, déterminer et comprendre les priorités de santé publique (PSP) liées à la prévention du VRS. Tandis que l'approvisionnement en vaccins est assuré à l'échelon fédéral, le processus décisionnel visant les programmes de vaccination et leur mise en œuvre relèvent de la responsabilité des PT. Pour nous assurer de la pertinence et de l'utilité de notre analyse pour les programmes canadiens d'immunisation, nous avons veillé à garantir la concordance avec les priorités de santé publique des PT. En concertation avec les membres FPT du Comité canadien sur l'immunisation et le Conseil des médecins hygiénistes en chef, nous avons défini les

priorités de santé publique PT suivantes pour les programmes de vaccination contre le VRS :

1. PSP-1 : Prévenir l'hospitalisation et le décès des nourrissons
2. PSP-2 : Prévenir l'hospitalisation et le décès des nourrissons à risque élevé
3. PSP-3 : Prévenir l'infection des enfants qui résident dans les régions éloignées
4. PSP-4 : Prévenir l'hospitalisation et le décès des enfants
5. PSP-5 : Prévenir l'hospitalisation et le décès des personnes âgées

Ces PSP liées au VRS ont permis d'orienter l'analyse subséquente des lacunes et d'élaborer des recommandations vaccinales adaptées aux besoins des PT.

Cet article a pour but de résumer les discussions des experts en deux thématiques pour mieux comprendre le niveau de préparation des Canadiens à l'introduction des vaccins contre le VRS : (i) recherche et développement de candidats vaccins et (ii) surveillance actuelle de la santé publique. Pour chacune de ces thématiques, la concordance avec les PSP a été examinée et une analyse des lacunes a été effectuée. Ce processus vise à présenter le raisonnement des experts justifiant la mise en place d'un système renforcé de recherche et de surveillance pour améliorer le niveau de préparation des Canadiens à l'introduction des vaccins contre le VRS.

## Résultats clés : recherche et développement de candidats vaccins contre le VRS

### Concordance entre les candidats vaccins et les priorités de santé publique

Pour assurer la concordance entre les candidats vaccins contre le VRS en développement et les priorités de santé publique des PT, nous avons pris en compte les différents résultats des PSP : la prévention de l'infection par rapport à la prévention de l'hospitalisation ou du décès.

Différentes stratégies de développement de candidats vaccins stimulent les réactions immunologiques protectrices dans le but de prévenir l'infection, la maladie grave ou la transmission (4). Pour formuler des recommandations vaccinales, il est essentiel de faire la distinction entre ces trois résultats. Les données démontrant la capacité d'un vaccin à prévenir la maladie grave ou le décès peuvent former la base d'une recommandation destinée à certaines catégories de personnes (p. ex. cliniciens, sujets vaccinés). Les données démontrant la capacité d'un vaccin à prévenir l'infection ou sa transmission peuvent former la base d'une recommandation destinée à l'ensemble de la population. Ces deux types de recommandations pourraient faire l'objet



de priorités et de mécanismes de financement très différents dans les programmes de vaccination des PT, ce qui aurait une incidence sur les personnes ayant accès à ces vaccins et le moment où elles peuvent y accéder.

Il existe une solide base de données probantes démontrant que les vaccins qui entraînent la production d'anticorps protecteurs (y compris les vaccins sous-unitaires, les vaccins à particules et les anticorps monoclonaux) préviennent la maladie grave chez les nourrissons. Quant à ceux qui stimulent les réactions cellulaires (notamment les vaccins vivants atténués et les vaccins vectorisés), ils peuvent réduire le risque de maladie grave et de transmission virale grâce aux mécanismes de stimulation liés à la clairance et l'élimination virales induites par les CD8.

Une recommandation vaccinale destinée à l'ensemble de la population est étayée par une base de données probantes démontrant que les réactions humorales et cellulaires protectrices préviennent l'infection ou la transmission au sein de la population. Autrement, il peut être raisonnable de prendre en compte les données probantes indirectes relatives à d'autres vaccins ayant exercé un effet inattendu sur la transmission à l'échelle de la population. Par exemple, le vaccin antirotavirus est indiqué dans la prévention de la gastroentérite aiguë chez les enfants de moins de deux ans. Néanmoins, depuis que le vaccin a été introduit, les taux d'infection à rotavirus chez les enfants et les adultes non vaccinés ont également diminué de manière considérable (5).

Nous avons déterminé que les candidats vaccins en cours de développement répondaient pleinement à quatre des cinq priorités de santé publique des PT (se reporter au **tableau 1**).

**Tableau 1 : Analyse des lacunes des candidats vaccins**

PSP	PSP provinciales et territoriales liées au VRS	Candidat vaccin contre le VRS en cours de développement pour répondre à la priorité
1	Prévenir l'hospitalisation et le décès des nourrissons	Janssen (enfants), GSK (populations maternelles et pédiatriques), Novavax (populations maternelles), AstraZeneca/Sanofi Pasteur <sup>a</sup>
2	Prévenir l'hospitalisation et le décès des nourrissons à risque élevé	Janssen (enfants), GSK (populations maternelles et pédiatriques), Novavax (populations maternelles), AstraZeneca/Sanofi Pasteur <sup>a</sup>
3	Prévenir l'infection des enfants qui résident dans les régions éloignées	AstraZeneca/Sanofi Pasteur <sup>b</sup>
4	Prévenir l'hospitalisation et le décès des enfants	AstraZeneca/Sanofi Pasteur <sup>a</sup>
5	Prévenir l'hospitalisation et le décès des personnes âgées	Janssen (personnes âgées), GSK (personnes âgées), Novavax (personnes âgées), Bavarian Nordic <sup>a</sup>

Abbreviations : PSP, priorité de santé publique; VRS, virus respiratoire syncytial

<sup>a</sup> Le candidat vaccin contre le VRS répond pleinement à la priorité de santé publique

<sup>b</sup> Le candidat vaccin contre le VRS répond partiellement à la priorité de santé publique

**Prévenir l'hospitalisation et le décès des nourrissons (PSP-1), des nourrissons à risque élevé (PSP-2) et des enfants (PSP-4).** Janssen, GSK et Novavax développent actuellement des candidats vaccins destinés aux populations infantiles par administration directe ou par immunisation maternelle. AstraZeneca/Sanofi Pasteur développe actuellement un anticorps monoclonal pour lutter contre le fardeau de morbidité du VRS chez les nourrissons qui présentent un risque élevé de maladie grave. Ces candidats vaccins sont entrés dans les phases 2 et 3 du développement clinique pour les nourrissons en bonne santé; les nourrissons à risque élevé en raison de comorbidités; et les enfants en bonne santé. Ces trois priorités de santé publique sont directement ciblées par plusieurs candidats vaccins en phase finale de développement clinique.

**Prévenir l'infection des enfants qui résident dans les régions éloignées (PSP-3).** À la fois les vaccins et les produits immunitaires ciblant le VRS pourraient répondre à cette priorité de santé publique. Le palivizumab est le seul produit actuellement disponible. Il est uniquement administré aux nourrissons qui présentent un risque élevé de maladie grave induite par le VRS ou, dans le cadre d'un projet pilote particulier mené à Nunavik, à tous les nourrissons à terme qui résident dans les collectivités éloignées du Nord (6). Le palivizumab exerce son activité pendant environ un mois. Il se peut que la prochaine génération de produits d'anticorps monoclonaux, notamment le produit actuellement développé par AstraZeneca/Sanofi Pasteur, ait une période d'efficacité plus longue (potentiellement supérieure à cinq mois). Cela pourrait accroître la facilité d'utilisation de ces produits dans les régions où les systèmes de santé sont difficiles d'accès, notamment les collectivités éloignées.

Le palivizumab et les autres anticorps monoclonaux devraient prévenir la maladie grave induite par le VRS, mais on ignore si ces produits peuvent également réduire le risque d'infection par le VRS. Des recherches complémentaires sont nécessaires sur la faisabilité et l'acceptabilité des programmes de vaccination contre le VRS dans les collectivités éloignées du Canada. Des travaux sont en cours à Nunavik, dans le nord du Québec, pour évaluer l'incidence d'un élargissement de l'accès au palivizumab à tous les nourrissons de moins de trois mois (6). Bien que les données issues de cette étude contribueront à étayer la prise de décisions concernant l'utilisation multidose du palivizumab dans les collectivités nordiques et éloignées, elles pourraient ne pas s'appliquer directement aux nouveaux anticorps monoclonaux du fait de l'augmentation potentielle de la durée de protection. Des études complémentaires pourraient être nécessaires pour répondre pleinement à cette priorité de santé publique.

**Prévenir l'hospitalisation et le décès des personnes âgées (PSP-5).** Janssen, GSK, Novavax et Bavarian Nordic développent actuellement des vaccins destinés aux personnes âgées et notamment à celles souffrant de comorbidités (la bronchopneumopathie chronique obstructive, entre autres). Cette priorité de santé publique est directement ciblée par



plusieurs candidats vaccins en phase finale de développement clinique. En outre, cette population pourrait être protégée par l'immunisation des cohortes plus récentes (immunité collective), comme pour le rotavirus ou l'infection pneumococcique (5).

## Lacunes cernées concernant la recherche et le développement des candidats vaccins

Outre l'analyse des lacunes concernant les priorités des PT et les candidats vaccins, les fabricants développant un vaccin ou un produit immunitaire ciblant le VRS entré dans les dernières phases des programmes d'essais cliniques ont été invités à présenter leurs données sur l'efficacité réelle, l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin, ainsi que sur d'autres sujets pertinents (4). À la lumière de ces échanges confidentiels, nous avons cerné les points sur lesquels des recherches ou des analyses complémentaires seraient nécessaires pour bien comprendre l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle des candidats vaccins en développement.

- I. **Administration concomitante de vaccins contre le VRS.** Les antigènes présentés par plusieurs candidats vaccins pourraient être identiques à ceux ciblés par les anticorps monoclonaux anti-VRS, dont le palivizumab. L'innocuité et l'efficacité d'une administration concomitante de vaccins et d'anticorps monoclonaux ciblant le VRS n'ont pas été évaluées.
- II. **Cohérence des définitions de cas.** Les définitions de cas des maladies associées au VRS varient d'un essai clinique à l'autre. Cela peut limiter les comparaisons directes entre les données nécessaires pour la synthèse des recommandations. Toute maladie associée au VRS doit faire l'objet d'une définition cohérente et précise afin de pouvoir comparer l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle des différents candidats vaccins contre le VRS.
- III. **Protection contre les souches VRS/A et VRS/B.** Les souches VRS/A et VRS/B sont typées sur leurs protéines de surface G. Les vaccins pourraient avoir une efficacité différentielle sur ces souches. Les sites antigéniques ciblés par certains candidats vaccins contre le VRS sont situés sur la protéine de surface F, en particulier les sites antigéniques  $\emptyset$  et V qui diffèrent entre les souches A et B (7). Des recherches complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de la protection apportée par ces vaccins contre les deux souches du VRS.
- IV. **Effet d'une immunité préexistante contre l'adénovirus sur l'efficacité des vaccins.** Plusieurs candidats vaccins contre le VRS utilisent des adénovirus de l'homme ou du chimpanzé comme vecteurs pour libérer les antigènes du VRS. Ces vecteurs peuvent déclencher une réaction immunitaire spécifique susceptible d'atténuer ou d'accroître la réaction immunitaire aux antigènes du VRS, de compromettre l'efficacité du vaccin ou de modifier le profil d'innocuité du vaccin chez des personnes jusque-là immunisées. Des données probantes sont nécessaires pour déterminer la prévalence et l'effet de l'immunité contre l'adénovirus.

- V. **Effet des mutations d'échappement potentielles.** Le palivizumab cible le site conservé II sur la protéine F du VRS. Le nirsevimab, un nouvel anticorps monoclonal développé par AstraZeneca/Sanofi Pasteur et actuellement soumis à des essais cliniques de phase 3, cible le site  $\emptyset$  sur la protéine F du VRS (4). Dans des conditions de pression sélective, les variantes virales pourraient changer la présentation de ces sites antigéniques (en modifiant la séquence de protéines ou les motifs de glycosylation) au point où ces anticorps monoclonaux cesseraient d'être efficaces. Des mécanismes de surveillance doivent être mis en place pour détecter les mutants d'échappement dans les infections survenant chez les personnes traitées par anticorps monoclonaux.

## Résultats clés : surveillance de la santé publique

### Concordance entre la surveillance et les priorités de santé publique

Les données de surveillance sur lesquelles se fondent la plupart des PSP sont accessibles auprès de deux sources au Canada : le Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT) (8), un système de surveillance sentinelle en milieu hospitalier, et la Base de données sur la morbidité hospitalière de l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) (9), une base de données administratives hospitalières. Le **tableau 2** illustre la manière dont les sources d'information fournissent des données

**Tableau 2 : Disponibilité des données de surveillance nécessaires pour évaluer l'efficacité du vaccin contre le VRS et répondre aux priorités de santé publique par groupe cible**

Priorité de santé publique	Paramètres de santé publique Mesures employées par le CCNI pour évaluer le fardeau de morbidité				
	Incidence	Cadre de l'étude <sup>a</sup>	Souche du virus	Populations présentant un risque élevé <sup>b</sup>	
Hospitalisation des nourrissons	IMPACT <sup>c</sup> ICIS <sup>c</sup>	IMPACT <sup>c</sup> ICIS <sup>c</sup>	IMPACT <sup>d</sup>	IMPACT <sup>d</sup>	ICIS <sup>c</sup>
Décès des nourrissons	IMPACT <sup>c</sup> ICIS <sup>c</sup>	IMPACT <sup>c</sup> ICIS <sup>c</sup>	IMPACT <sup>d</sup>	IMPACT <sup>d</sup>	ICIS <sup>c</sup>
Infection dans les collectivités éloignées (enfant)	IMPACT <sup>c</sup> ICIS <sup>c</sup>	IMPACT <sup>c</sup> ICIS <sup>c</sup>	IMPACT <sup>c</sup>	IMPACT <sup>c</sup> ICIS <sup>c</sup>	
Hospitalisation des enfants	IMPACT <sup>c</sup> ICIS <sup>c</sup>	IMPACT <sup>c</sup> ICIS <sup>c</sup>	IMPACT <sup>d</sup>	IMPACT <sup>d</sup>	ICIS <sup>c</sup>
Décès des enfants	IMPACT <sup>c</sup> ICIS <sup>c</sup>	IMPACT <sup>c</sup> ICIS <sup>c</sup>	IMPACT <sup>d</sup>	IMPACT <sup>d</sup>	ICIS <sup>c</sup>
Hospitalisation des personnes âgées	ICIS <sup>c</sup>	ICIS <sup>c</sup>	PD <sup>e</sup>	ICIS <sup>c</sup>	
Décès des personnes âgées	ICIS <sup>c</sup>	ICIS <sup>c</sup>	PD <sup>e</sup>	ICIS <sup>c</sup>	

Abréviations : CCNI, Comité consultatif national de l'immunisation; ICIS, Institut canadien d'information sur la santé; IMPACT, Programme canadien de surveillance active de l'immunisation; PD, pas de données; VRS, virus respiratoire syncytial

<sup>a</sup> L'étude a pu être menée dans un cadre communautaire, hospitalier, nosocomial ou de soins primaires

<sup>b</sup> Les populations qui présentent un risque élevé d'infection par le VRS sont notamment les nourrissons, les enfants et les personnes âgées

<sup>c</sup> Données limitées - jaune

<sup>d</sup> Données suffisantes - gris

<sup>e</sup> Pas de données - rose



probantes à l'appui des PSP définies par les PT concernant le VRS.

Trois experts en surveillance de l'ASPC ont réalisé conjointement une évaluation subjective de chaque système ou source d'information pour déterminer si les données à l'appui du processus décisionnel étaient suffisantes, limitées ou inexistantes. IMPACT a été en mesure de fournir suffisamment de données sur les caractéristiques des souches virales et les populations pédiatriques présentant un risque élevé (nourrissons et enfants hospitalisés dans les centres IMPACT à cause du VRS). IMPACT a été en mesure de fournir des données limitées sur les taux d'incidence et d'infection dans les collectivités éloignées, mais aucune donnée sur les maladies associées au VRS ne nécessitant pas d'hospitalisation. Les taux d'incidence sont difficiles à calculer pour certains centres, car les circonscriptions hospitalières des centres ne concordent pas avec les statistiques démographiques (se reporter au **tableau 3** pour de plus amples renseignements). Comme il n'existe aucun centre IMPACT dans les trois territoires et dans les régions nordiques des provinces touchées, le seul moyen de comptabiliser les cas de VRS existant dans ces collectivités serait de transférer les patients vers un hôpital IMPACT. Le cadre de l'étude se limite aux salles d'hôpital et aux services de soins intensifs.

**Tableau 3 : Survol des lacunes de surveillance relevées durant l'évaluation des données disponibles sur les populations prioritaires**

Population prioritaire	Lacune dans les données	Stratégie préconisée pour combler la lacune
Cas de moins de 17 ans	Données utilisées en guise de dénominateur	Mise en relation, à l'échelle des hôpitaux, des centres IMPACT avec l'ICIS
	Données sur les cas d'infection par le VRS sans prise en charge médicale	Aucune proposition
Cas présents dans les collectivités autochtones et éloignées	Données sur l'incidence, la prévalence ou sur certains facteurs de risque	Des projets pilotes de surveillance permettraient de déterminer plus précisément le fardeau de morbidité ainsi que l'acceptabilité et la faisabilité des programmes de vaccination dans ces collectivités à risque
Cas parmi les personnes âgées	Données sur l'incidence, la prévalence, la souche ou sur certains facteurs de risque	Étude de cohorte rétrospective des cas de VRS confirmés en laboratoire par l'entremise du réseau CIRN-SOS Surveillance prospective par l'entremise d'un réseau de surveillance sentinelle

Abréviations : CIRN-SOS, Réseau de surveillance des cas sévères du Réseau canadien de recherche sur l'immunisation; ICIS, Institut canadien d'information sur la santé; IMPACT, Programme canadien de surveillance active de l'immunisation; VRS, virus respiratoire syncytial

L'ICIS a été en mesure de fournir des données limitées sur les hospitalisations pour toutes les classes d'âge et tous les paramètres de santé publique, à l'exception des caractéristiques

des souches virales. La disponibilité des données obtenues par l'entremise de l'ICIS a été jugée limitée, car les hôpitaux de soins actifs (9) ne procèdent pas systématiquement à l'évaluation virologique, et une modélisation est nécessaire pour estimer le nombre d'hospitalisations imputables au VRS. Des données sur les populations présentant un risque élevé sont également disponibles auprès de l'ICIS, mais elles sont limitées par la manière dont les comorbidités sont consignées dans les bases de données administratives. Le champ du diagnostic principal et 24 autres champs connexes peuvent être analysés pour rechercher les comorbidités, mais leur utilisation varie en fonction des besoins cliniques.

### Lacunes dans les données relatives à trois populations prioritaires

Les participants à la retraite ont cerné trois populations prioritaires pour lesquelles un plus grand nombre de données étaient nécessaires (se reporter au tableau 3).

- I. Personnes de moins de 17 ans :
  - a. Absence de données utilisées en guise de dénominateur – Le système IMPACT vise à fournir des données sur l'hospitalisation des enfants de 16 ans et moins en lien avec le VRS. Il s'agit néanmoins d'un système de surveillance sentinelle (et non fondé sur l'ensemble de la population), et les circonscriptions hospitalières de certains centres ne concordent pas avec les données démographiques disponibles. C'est pourquoi les données issues de ce système sont, à l'heure actuelle, limitées par le nombre de phénomènes de santé (p. ex. nombre d'admissions, nombre de décès, nombre d'admissions en service de soins intensifs). Interpréter ces indicateurs sans connaître le contexte de la population à laquelle ils se rattachent est une tâche complexe qui pourrait être simplifiée par le calcul des indicateurs démographiques. La mise en relation, à l'échelle des hôpitaux, des centres IMPACT avec les données administratives hospitalières de l'ICIS pourrait être envisagée pour faciliter la validation des tendances, comparer le nombre de patients comptabilisés par les différentes sources de données, examiner la représentativité et l'exhaustivité du réseau sentinelle et confirmer les données utilisées en guise de dénominateur.
  - b. Absence de données sur les cas d'infection par le VRS sans prise en charge médicale – Il n'existe aucune donnée sur de tels cas d'infection par le VRS sans prise en charge médicale, données par ailleurs nécessaires à la modélisation de la transmission du VRS et à la réalisation d'études de coût-efficacité. Aucune stratégie n'a été préconisée durant la retraite pour combler cette lacune.
- II. Collectivités autochtones et éloignées – Les collectivités autochtones et éloignées se heurtent à des obstacles supplémentaires dans l'accès aux soins de santé et souffrent d'une sous-représentation dans les systèmes actuels de surveillance nationale. Les estimations sur l'incidence, la prévalence ou certains facteurs de risque ne sont pas systématiquement compilées pour les collectivités



autochtones. Le système IMPACT comptabilise les patients des collectivités autochtones et éloignées qui sont hospitalisés ou transférés dans un centre IMPACT, mais ces données ne reflètent pas le véritable fardeau de morbidité qui touche cette population. Des projets pilotes de surveillance sont en cours dans certaines collectivités autochtones éloignées du Québec afin de déterminer le fardeau de morbidité ainsi que l'acceptabilité et la faisabilité des programmes de vaccination (6). L'évolution que connaît le secteur des produits de vaccination proposés dans la prévention du VRS est l'occasion de voir apparaître des produits d'une plus grande longévité et durabilité. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les besoins des collectivités autochtones et éloignées.

III. Personnes âgées – Les données nationales sur les cas d'infection par le VRS chez les personnes âgées se limitent aux données administratives hospitalières de l'ICIS. Les données probantes laissent penser que les taux et nombres bruts de cas de VRS recueillis à partir cette source sous-estiment le fardeau de morbidité chez les personnes âgées en raison du caractère incomplet de l'évaluation virologique dans ce groupe d'âge (10). Malgré les limites induites par les données manquantes, les données administratives demeurent une importante source de données. La collecte de données primaires sur l'épidémiologie et le fardeau de morbidité est justifiée pour les évaluations chez les personnes âgées. Deux stratégies visant à répondre à ce besoin ont été proposées lors des échanges :

a. Une étude de cohorte rétrospective des cas de VRS confirmés en laboratoire chez les patients de 65 ans et plus hospitalisés pour des syndromes grippaux est actuellement menée par l'entremise du réseau de surveillance des cas sévères du Réseau canadien de recherche sur l'immunisation (11). La possibilité que les données issues de cette étude puissent combler les lacunes existantes dans les données relatives aux personnes âgées pourrait être étudiée.

b. La faisabilité de la mise en place d'une surveillance prospective du VRS chez les personnes âgées par l'entremise d'un réseau de surveillance sentinelle pourrait être étudiée.

Les autres limites des systèmes de surveillance ont été examinées :

- Comprendre les séquelles à long terme du VRS permet d'élaborer des programmes de vaccination et des modèles économiques. Les données actuelles sur le rôle du VRS dans l'apparition de la bronchopneumopathie chronique obstructive ou de l'asthme sont peu concluantes. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre ce lien et le fardeau de morbidité du VRS sur le long terme.

- Certains systèmes de surveillance des infections respiratoires et du VRS utilisent les définitions de cas des syndromes grippaux pour définir leurs populations cibles. Les raisons qui les y amènent sont souvent de nature opportuniste (les systèmes de surveillance du VRS s'appuient sur l'infrastructure existante de surveillance de la grippe et sur les définitions des syndromes grippaux pour détecter les cas suspects) ou pratique (le processus de sélection des personnes pour le prélèvement des échantillons repose sur des algorithmes d'essais cliniques existants ou sur des normes de soins). L'inclusion de la fièvre dans la définition de cas du syndrome grippal peut amener à omettre des cas de VRS. Il n'existe néanmoins aucune définition de cas normalisée des syndromes de l'infection par le VRS. Pour s'attaquer à ce problème, l'ASPC a participé à une collaboration sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé dans le but d'élaborer une définition de cas pour la surveillance du VRS, définition qu'elle ne manquera pas d'appliquer à ses initiatives de surveillance ou à ses analyses (12).
- Les systèmes actuels de surveillance reposent sur la surveillance passive des personnes qui demandent des soins médicaux en lien avec le VRS. Pour estimer le fardeau de morbidité du VRS sans prise en charge médicale, il faudrait mettre en place une stratégie active de surveillance. Bien qu'une telle approche soit complexe à réaliser, les données qui en résulteraient sont indispensables à l'élaboration d'un modèle de transmission du VRS et d'un modèle économique exacts et précis.

### Forces et faiblesses

Bien que l'analyse ci-dessus représente le raisonnement des experts pour justifier la réalisation de nouvelles études et l'exécution de stratégies destinées à combler les lacunes, certaines réserves méritent d'être émises à l'égard de notre approche. Tout d'abord, l'analyse est limitée à l'expertise des participants. Les personnes invitées n'étaient pas toutes présentes en raison des contraintes liées à l'organisation d'une table ronde en personne. De ce fait, ces écrits ne constituent pas une analyse exhaustive du domaine concerné.

Ensuite, les PSP déterminées en collaboration avec les PT représentent un large éventail de besoins régionaux. Bien qu'un consensus se soit dégagé en amont de la retraite au sujet des priorités retenues, nous reconnaissons que celles-ci ne représentent pas chaque collectivité, province ou territoire, et que cette analyse est à considérer comme une estimation approximative plutôt que comme un tableau précis.

Enfin, le secteur du développement de vaccins et d'anticorps monoclonaux contre le VRS évolue à une telle vitesse que ce compte rendu sera caduc avant même d'être publié. Toutefois, alors même que des candidats vaccins sont en cours de développement, la question de la concordance avec les PSP et de la détermination des lacunes dans les données incitera le secteur à produire des vaccins de plus en plus efficaces.



## Conclusion

Cette retraite a montré la faisabilité d'un débat sur les vaccins potentiels et mis en évidence l'intérêt des intervenants à égard d'un tel débat. Elle a apporté un éclairage précieux sur les paramètres de santé publique importants dans la prévention du VRS, les mécanismes de surveillance actuellement employés et les questions qui demeurent en suspens.

## Déclaration des auteurs

A. K. — Rédaction de la première version, administration du projet, conceptualisation

A. S. — Rédaction, révision, édition, conceptualisation et supervision

M. W. Y. — Rédaction, révision, édition et conceptualisation

M. T. — Rédaction, révision, édition, conceptualisation et supervision

C. B. — Rédaction, révision, édition, conceptualisation et supervision

A. H. — Rédaction, révision, édition, conceptualisation et supervision

W. V. — Rédaction, révision, édition, conceptualisation et supervision

D. M. — Rédaction, révision, édition, conceptualisation et supervision

C. Q. — Rédaction, révision, édition, conceptualisation et supervision

## Conflit d'intérêts

Aucun.

## Remerciements

Ce document est un résumé des échanges et des analyses des nombreux participants à la retraite de préparation à l'introduction des vaccins contre le VRS, notamment N. Crowcroft, G. De Serres, N. Gnidziejko, J. Langley, J. LeBlanc, M. Naus, J. Papenburg, E. Rafferty et G. Poliquin. Nous tenons à les remercier chaleureusement pour leurs contributions essentielles à cette analyse. Les auteurs tiennent également à reconnaître la contribution importante de S. Sandhu qui s'est attaché, avant et pendant la retraite, à étayer le contexte de surveillance du VRS et l'analyse des lacunes.

## Financement

L'Agence de la santé publique du Canada a organisé la rencontre sur place et pris en charge les frais de déplacement des participants.

## Références

1. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine* 2005 Mar;23(19):2470–6. [DOI PubMed](#)
2. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EA, Madhi SA, Gessner BD, Polack FP, Balsells E, Acacio S, Ag uayo C, Alassani I, Ali A, Antonio M, Awasthi S, Awori JO, Azziz-Baumgartner E, Baggett HC, Baillie VL, Balmased A, Barahona A, Basnet S, Bassat Q, Basualdo W, Bigogo G, Bont L, Breiman RF, Brooks WA, Broor S, Bruce N, Bruden D, Buchy P, Campbell S, Carosone-Link P, Chadha M, Chipeta J, Chou M, Clara W, Cohen C, de Cuellar E, Dang DA, Dash-Yandag B, Deloria-Knoll M, Dherani M, Eap T, Ebruke BE, Echavarria M, de Freitas Lázaro Emediato CC, Fasce RA, Feikin DR, Feng L, Gentile A, Gordon A, Goswami D, Goyet S, Groome M, Halasa N, Hirve S, Homaira N, Howie SR, Jara J, Jroundi I, Kartasasmita CB, Khuri-Bulos N, Kotloff KL, Krishnan A, Libster R, Lopez O, Lucero MG, Lucion F, Lupisan SP, Marcone DN, McCracken JP, Mejia M, Moisi JC, Montgomery JM, Moore DP, Moraleda C, Moyes J, Munywoki P, Mutyara K, Nicol MP, Nokes DJ, Nymadawa P, da Costa Oliveira MT, Oshitani H, Pandey N, Paranhos-Baccalà G, Phillips LN, Picot VS, Rahman M, Rakoto-Andrianarivelo M, Rasmussen ZA, Rath BA, Robinson A, Romero C, Russomando G, Salimi V, Sawatwong P, Scheltema N, Schweiger B, Scott JA, Seidenberg P, Shen K, Singleton R, Sotomayor V, Strand TA, Sutanto A, Sylla M, Tapia MD, Thamthitiwat S, Thomas ED, Tokarz R, Turner C, Venter M, Waicharoen S, Wang J, Watthanaworawit W, Yoshida LM, Yu H, Zar HJ, Campbell H, Nair H; RSV Global Epidemiology Network. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017 Sep;390(10098):946–58. [DOI PubMed](#)
3. Shi T, Denouel A, Tietjen AK, Campbell I, Moran E, Li X, Campbell H, Demont C, Nya-wanda BO, Chu HY, Stoszek SK, Krishnan A, Openshaw P, Falsey AR, Nair H; RESCEU Investigators. RESCEU Investigators. Global disease burden estimates of respiratory syn-cytial virus-associated acute respiratory infection in older adults in 2015: a systematic re-view and meta-analysis. *J Infect Dis* 2019 Mar;jiz059. [DOI PubMed](#)
4. Killikelly A, Tunis M, House A, Quach C, Vaudry W, Moore D. Aperçu de la filière de candidats vaccins contre le virus respiratoire syncytial au Canada. *Relevé des maladies transmissible au Canada* 2020;46(04):63–70. [DOI](#)
5. Wilson SE, Rosella LC, Wang J, Le Saux N, Crowcroft NS, Harris T, Bolotin S, Deeks SL. Population-level impact of Ontario's infant rotavirus immunization program: evidence of direct and indirect effects. *PLoS One* 2016 May;11(5):e0154340. [DOI PubMed](#)



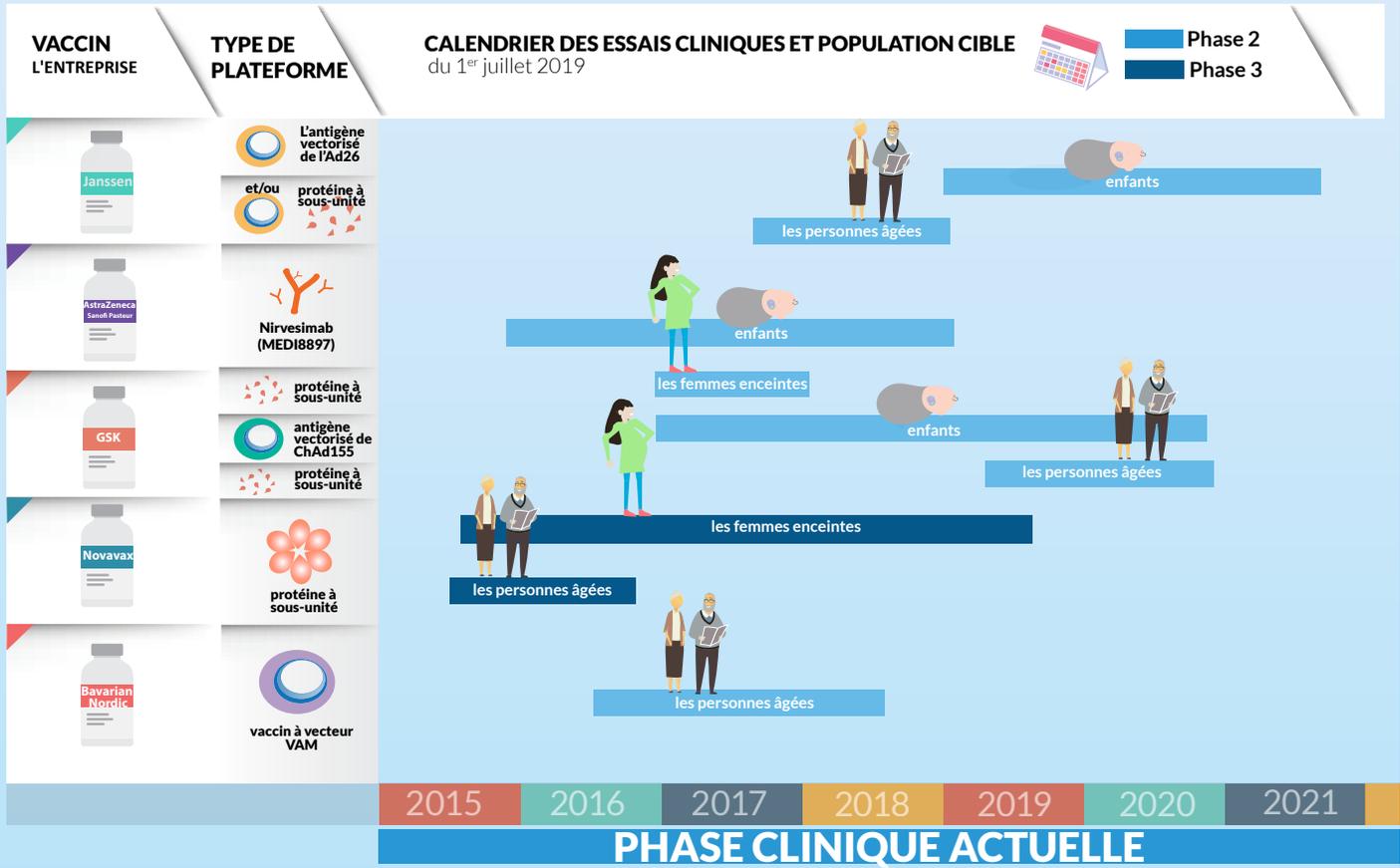
6. Gilca R, Billard M, Lorcy A, Rochette M, Papenburg J, Zafack J, Charest H, Dionne M, Boucher F, De Serres G. Evaluation of new palivizumab immunoprophylaxis recommendations in Nunavik infants: results for 2014 to 2017. Quebec City (QC): Bibliothèque et Archives nationales du Québec: Institut national de santé publique Québec (INSPQ); 2018. [https://nrbhss.ca/sites/default/files/documentations/report\\_palivizumab\\_immunoprophylaxis\\_nunavik\\_infants.pdf](https://nrbhss.ca/sites/default/files/documentations/report_palivizumab_immunoprophylaxis_nunavik_infants.pdf)
7. Hause AM, Henke DM, Avadhanula V, Shaw CA, Tapia LI, Piedra PA. Sequence variability of the respiratory syncytial virus (RSV) fusion gene among contemporary and historical genotypes of RSV/A and RSV/B. PLoS One 2017 Apr;12(4):e0175792. DOI PubMed
8. Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT). Ottawa (ON) : Société canadienne de pédiatrie; 2019 Dec 4 (Accédé 2019-12-20). <https://www.cps.ca/fr/impact>
9. Base de données sur la morbidité hospitalière. Ottawa (ON) : Institut canadien d'information sur la santé; 2019 Nov (Accédé 2019-12-20). <https://www.ICIS.ca/fr/base-de-donnees-sur-la-morbidite-hospitaliere>
10. Schanzer DL, Saboui M, Lee L, Nwosu A, Bancej C. Burden of influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses and the completeness of respiratory viral identification among respiratory inpatients, Canada, 2003-2014. Influenza Other Respir Viruses 2018 Jan;12(1):113-21. DOI PubMed
11. Serious outcomes surveillance (SOS) network. Halifax (NS): CIRN; 2019 (Accédé 2019-12-20). <http://cirnetwork.ca/network/serious-outcomes/>
12. WHO global RSV surveillance pilot - objectives. Geneva (CH): World Health Organization; (Accédé 2019-12-20). [https://www.who.int/influenza/rsv/rsv\\_objectives/en/](https://www.who.int/influenza/rsv/rsv_objectives/en/)

## Annexe 1 : Liste des participants à la retraite de préparation à l'introduction des vaccins contre le VRS

Nom	Affiliation professionnelle
Caroline Quach	Université de Montréal, Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine
Sarah Buchan	Santé Publique Ontario
Natasha Crowcroft	Santé Publique Ontario
Gaston De Serres	Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)
Shelley Deeks	Santé Publique Ontario
Nick Gnidziejko	Institut canadien d'information sur la santé (ICIS)
Joanne Langley	Université Dalhousie et Réseau canadien de recherche sur l'immunisation (RCRI)
Jason LeBlanc	Régie de la santé de la Nouvelle-Écosse
Dorothy Moore	Université McGill
Monika Naus	Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique (BCCDC)
Jesse Papenburg	Université McGill
Ellen Rafferty	Université d'Alberta
Beate Sander	Toronto Health Economics and Technology Assessment (THETA)
Wendy Vaudry	Université d'Alberta
Christina Bancej	Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses (CIMRI), Division de surveillance de la santé et de l'épidémiologie (DSE)
Erin Henry	CIMRI
Althea House	CMRI, Secrétariat du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)
April Killikelly	CIMRI, Secrétariat du CCNI
Robert Nesdole	Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits (DGSPNI)
Linda Pelude	Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections (CLMTI), Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales (PCSIN)
Robert Pless	Santé Canada, Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG)
Guillaume Poliquin	Laboratoire national de microbiologie (LNM)
Simran Sandhu	CIMRI, DSE
Amanda Shane	CIMRI, DSE
Veeran-Anne Singh	DGSPNI
Matthew Tunis	CIMRI, Secrétariat du CCNI
Man Wah Yeung	CIMRI, Secrétariat du CCNI



# Sommaire des produits de vaccins contre le VRS en phase avancée de développement





# Importante écloison communautaire d'oreillons au Manitoba (Canada) entre septembre 2016 et décembre 2018

Yichun Wei<sup>1\*</sup>, Krista Wilkinson<sup>2</sup>, Richard Rusk<sup>3</sup>, Kamran Kadkhoda<sup>4,5</sup>, Carla Loeppky<sup>1,6</sup>

## Résumé

**Contexte :** Après la mise en œuvre des programmes d'immunisation systématique contre les oreillons au Manitoba à la fin des années 1980, le taux d'incidence de la maladie était faible, avec zéro à neuf cas enregistrés chaque année. En septembre 2016, une écloison d'oreillons s'est déclarée chez des étudiants universitaires pleinement vaccinés à Winnipeg, au Manitoba.

**Objectifs :** Nous décrivons ici l'enquête sur cette écloison d'oreillons survenue à l'échelle provinciale entre septembre 2016 et décembre 2018. Nous présentons également de manière détaillée les mesures de santé publique mises en œuvre et les difficultés rencontrées. Nous précisons enfin les facteurs ayant pu contribuer à la transmission soutenue du virus.

**Méthodes :** Les cas d'oreillons probables et confirmés ont été étudiés par les services de santé publique à l'aide du formulaire d'enquête élaboré dans le cadre de cette écloison. Les cas d'oreillons confirmés ont été liés au registre provincial d'immunisation. Une équipe d'intervention contre l'écloison a planifié et mis en œuvre des mesures de contrôle sur l'ensemble de la province.

**Résultats :** L'écloison s'est déclarée chez des étudiants universitaires vaccinés en septembre 2016 puis s'est propagée à toute la province. L'activité était élevée et soutenue dans les régions éloignées du Nord. Fin 2018, 2 223 cas avaient été confirmés. Tous les groupes d'âge étaient touchés, et l'incidence était la plus élevée chez les personnes de 18 à 29 ans. Le taux de couverture des cas confirmés avec l'administration de deux doses du vaccin contenant le virus des oreillons était proche de 70 %.

**Conclusion :** Cette écloison prolongée a mis au jour une vaste population dont la vulnérabilité résultait probablement d'une sous-vaccination et d'une baisse de l'immunité conférée par la vaccination en l'absence d'une stimulation naturelle résultant d'une exposition au virus des oreillons. Il est important de maintenir un taux de couverture vaccinale élevé avec l'administration de deux doses du vaccin contenant le virus des oreillons. La possibilité d'administrer une troisième dose du vaccin contenant le virus des oreillons pourrait être envisagée lors de futures écloisions.

**Citation proposée :** Wei Y, Wilkinson K, Rusk R, Kadkhoda K, Loeppky C. Importante écloison communautaire d'oreillons au Manitoba (Canada) entre septembre 2016 et décembre 2018. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2020;46(4):80–6. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v46i04a03f>

**Mots-clés :** oreillons, écloison, incidence, vaccination, vaccin ROR, enquête, immunité, Manitoba

## Introduction

Les oreillons sont une maladie causée par le virus des oreillons, qui appartient à la famille des Paramyxoviridae. Les symptômes d'une infection aux oreillons comprennent notamment la fièvre, les maux de tête, ainsi qu'une tuméfaction et une sensibilité caractéristiques de la glande parotide ou d'une autre glande salivaire. La méningite aseptique, l'encéphalite,

l'orchite, l'oophorite, la surdité et la pancréatite sont de rares complications imputables à l'infection aux oreillons (1–3). Au Manitoba, les cas confirmés en laboratoire et les cas probables doivent être déclarés à Santé, Aînés et Vie active Manitoba (SAVAM), conformément à la Loi sur la santé publique du Manitoba (4).

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



## Affiliations

<sup>1</sup> Épidémiologie et surveillance, Santé, Aînés et Vie active Manitoba, Winnipeg, MB

<sup>2</sup> Santé de la population et du public, Office régional de la santé de Winnipeg, Winnipeg, MB

<sup>3</sup> Lutte contre les maladies transmissibles, Santé, Aînés et Vie active Manitoba, Winnipeg, MB

<sup>4</sup> Laboratoire provincial de Cadham, Winnipeg, MB

<sup>5</sup> Immunopathology Laboratory, Cleveland Clinic – Main Campus, Cleveland, OH

<sup>6</sup> Department of Community Health Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, MB

## \*Correspondance :

[joy.wei@gov.mb.ca](mailto:joy.wei@gov.mb.ca)



L'administration d'une dose unique du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) aux enfants âgés de douze mois a été ajoutée au calendrier de vaccination systématique des enfants au Manitoba en 1983. L'administration d'une seconde dose du vaccin ROR aux enfants âgés de quatre à six ans a été ajoutée au calendrier de vaccination systématique en 1996 (5). Ces pratiques sont conformes à la dernière recommandation formulée par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) en 2007, au sujet du vaccin contenant le virus des oreillons. Après avoir étudié les écloisions d'oreillons survenues au Canada et dans le reste du monde, le CCNI a recommandé l'administration systématique de deux doses du vaccin contre les oreillons chez les nourrissons et les enfants, ainsi que chez certains groupes d'adultes à risque élevé, notamment les étudiants du secondaire et du postsecondaire, le personnel militaire et les travailleurs de la santé (6).

L'incidence des oreillons a continuellement été faible au Manitoba, avec zéro à neuf cas recensés chaque année entre 2000 et 2015, soit, en moyenne, 0,3 cas pour 100 000 personnes (7). La maladie touche surtout la tranche des 18 à 45 ans. Le taux d'incidence moyen des oreillons au Canada était de 0,3 cas pour 100 000 personnes entre 2011 et 2015 (8).

Le 18 octobre 2016, les services de surveillance de routine ont détecté une série de six cas d'oreillons dont les symptômes sont apparus entre le 25 septembre et le 12 octobre 2016, à Winnipeg, la capitale du Manitoba. Il s'agissait de six étudiants de l'Université du Manitoba âgés de 18 à 24 ans. Trois d'entre eux faisaient partie des équipes sportives de l'université. Tous ces étudiants avaient reçu deux doses du vaccin ROR dans leur enfance, preuves à l'appui. SAVAM a déclaré une écloision d'oreillons et constitué une équipe d'intervention contre l'écloision dans la même journée. Cinq bureaux régionaux sanitaires fournissent des services de santé dans les cinq secteurs géographiques financés par les fonds publics au Manitoba : une région urbaine, l'Office régional de la santé de Winnipeg, et quatre régions rurales, l'Office régional de la santé d'Entre-les-Lacs et de l'Est, Southern Health-Santé Sud, Santé de Prairie Mountain et l'Office régional de la santé du Nord (9). Tous les offices régionaux de la santé ont rejoint l'équipe d'intervention.

Nous décrivons dans ce rapport l'enquête sur cette écloision d'oreillons survenue à l'échelle provinciale entre septembre 2016 et décembre 2018. Nous présentons également de manière détaillée les mesures de santé publique mises en œuvre et les difficultés rencontrées. Nous précisons enfin les facteurs ayant pu contribuer à la transmission soutenue du virus.

## Méthodes

Une écloision provinciale d'oreillons a été déclarée le 18 octobre 2016, et sa fin a été confirmée le 31 décembre 2018, lorsque le niveau d'activité est revenu à la normale. Cette écloision s'est déclarée chez une population universitaire, mais s'est rapidement répandue jusqu'à atteindre un niveau soutenu à l'échelle de toute la province. L'équipe d'intervention contre l'écloision a planifié et mis en œuvre des mesures de contrôle, notamment la recherche rapide des contacts, la recommandation d'auto-isolement après l'apparition des symptômes, la communication (dont la diffusion d'une documentation pédagogique) et la mise à disposition du vaccin ROR aux contacts réceptifs.

## Enquête épidémiologique

Les définitions de cas étaient tirées du Protocole provincial de gestion des maladies transmissibles applicable aux oreillons (10). Un cas probable était caractérisé par l'apparition de symptômes compatibles avec les oreillons (apparition brutale d'une tuméfaction unilatérale ou bilatérale, douloureuse, spontanément résolutive de la glande parotidite ou d'une autre glande salivaire) pendant deux jours ou plus, et ce, le ou après le 1<sup>er</sup> septembre 2016. Un cas confirmé était caractérisé par une confirmation en laboratoire d'une infection récente aux oreillons dans un cas probable ou un cas probable ayant un lien épidémiologique avec un cas confirmé en laboratoire, et en l'absence de l'administration récente du vaccin contenant le virus des oreillons. Le Protocole de gestion des maladies transmissibles de SAVAM recommande aux enquêteurs de consulter la version actuelle du Guide canadien d'immunisation pour se renseigner sur les réactions et les délais propres à chaque tranche d'âge et ainsi déterminer si les symptômes pouvaient être imputables à l'administration récente du vaccin contenant le virus des oreillons.

Un formulaire d'enquête sur l'écloision a été élaboré pour recueillir des renseignements sur les caractéristiques démographiques, la profession, les symptômes, les complications et leur gravité, la situation vaccinale et les activités effectuées durant la période d'incubation (douze à vingt-cinq jours avant l'apparition de la parotidite) et la période de transmissibilité (sept jours avant et jusqu'à cinq jours après l'apparition de la parotidite). Les offices régionaux de la santé ont immédiatement lancé une enquête sur l'écloision et mis en œuvre des mesures de contrôle. Des infirmières régionales de la santé publique ont interrogé les sujets atteints et rempli les formulaires d'enquête avant de les soumettre à SAVAM.

SAVAM a coordonné les activités de collecte et de saisie des données. Des renseignements généraux sur l'ensemble des signalements de cas d'oreillons ont été saisis dans la base de données de surveillance de routine. Une base de données réservée aux écloisions a été créée pour y consigner les renseignements issus des formulaires d'enquête sur l'écloision. En



raison du nombre élevé de signalements de cas d'oreillons, seuls les cas confirmés ont été saisis dans la base de données. Les cas confirmés ont été liés au registre provincial d'immunisation afin de calculer le taux de couverture vaccinale. Nous avons entrepris une analyse descriptive pour déterminer les caractéristiques épidémiologiques et géographiques de l'écllosion. La mise en relation et l'analyse des données ont été effectuées à l'aide de SAS Enterprise Guide, version 7.1 (SAS Institute Inc., Gary, Californie du Nord, États-Unis).

## Analyses en laboratoire

Le Laboratoire provincial de Cadham à Winnipeg a réalisé des analyses cliniques standards sur des échantillons, notamment des analyses visant à dépister les anticorps de l'immunoglobine M (IgM) et de l'immunoglobine G (IgB) contre le virus des oreillons dans les échantillons de la phase aiguë et de la phase de convalescence à environ sept à dix jours d'écart; des analyses visant à détecter l'acide ribonucléique du virus des oreillons au moyen de la technique de transcription inverse suivie de réaction en chaîne de la polymérase (RT-PCR); et des essais visant à isoler le virus des oreillons dans un milieu de culture. Les échantillons de cultures positives ont été envoyés au Laboratoire national de microbiologie (LNM) aux fins de génotypage viral.

## Couverture vaccinale

Les données de vaccination ont été extraites du registre provincial d'immunisation de la population à partir du Système de gestion de l'information sur la santé publique (SGISP). Ce registre a été mis en place en 1988 pour consigner les vaccinations des personnes nées au Manitoba à partir du 1<sup>er</sup> janvier 1980. Les vaccinations effectuées en dehors du Manitoba ne sont pas consignées sans document officiel à l'appui. De ce fait, les dossiers de vaccination sont généralement plus complets chez les personnes de moins de trente ans ou nées après 1986 qui ont grandi au Manitoba.

## Interventions

Les mesures de contrôle comprenaient notamment la recherche rapide des contacts, les infirmières régionales de la santé publique étant chargées d'assurer la gestion des cas et des contacts. L'auto-isollement pendant cinq jours suivant l'apparition des symptômes était recommandé pour les cas symptomatiques. Les contacts susceptibles d'avoir été exposés durant la période de transmissibilité ont été avertis. Ils ont également été sensibilisés sur les oreillons, notamment sur les premiers signes et symptômes de la maladie, et ont été invités à consulter un professionnel de la santé dans le cas où ces symptômes se manifesteraient.

Le vaccin ROR a été proposé aux contacts réceptifs (personnes nées entre 1970 et 1984 auxquelles aucune dose de vaccin contenant le virus des oreillons n'a été officiellement administrée et personnes nées après 1984 auxquelles moins de deux doses ont été officiellement administrées) conformément aux critères d'admissibilité (11) du Manitoba et à la dernière recommandation

du CCNI (6). Les établissements de santé étaient encouragés à s'assurer que tous leurs effectifs étaient vaccinés. Dans les établissements correctionnels touchés par des cas d'oreillons, des séances de vaccination ont été organisées à l'intention du personnel et des détenus réceptifs.

SAVAM a diffusé une documentation pédagogique auprès des universités, des écoles et du grand public. Une série de courriers ont été envoyés aux universités, aux écoles, aux garderies et aux organismes sportifs du Manitoba pour sensibiliser davantage le public. SAVAM a également répondu aux demandes de renseignements des médias et publié des communiqués pour faire le point sur l'écllosion et souligner l'importance de la vaccination. Des mises à jour hebdomadaires ont été publiées sur un site Web public géré par SAVAM. Des courriers ont été envoyés aux fournisseurs de soins de santé pour orienter les pratiques de prévention et de contrôle. SAVAM a diffusé des alertes de santé publique par l'intermédiaire du Réseau canadien de renseignements sur la santé publique (RCRSP) pour avertir ses homologues provinciaux et fédéraux du secteur de la santé publique.

En janvier 2018, l'équipe d'intervention contre l'écllosion a envisagé la possibilité de proposer une troisième dose du vaccin ROR dans la région de l'Office régional de la santé du Nord, après que le Comité consultatif sur les pratiques d'immunisation (ACIP) des États-Unis ait publié ses nouvelles recommandations (12). L'Office régional de la santé du Nord fournit des services à environ 75 000 résidents du Nord manitobain, la région la moins peuplée sur les cinq que compte la province, mais qui occupe la plus grande surface géographique. De nombreux habitants vivent dans des collectivités éloignées et isolées, dont certaines ne sont accessibles que par voie aérienne ou maritime. SAVAM a décidé de ne pas recommander l'administration d'une troisième dose du vaccin ROR en raison de la faisabilité opérationnelle d'une telle mesure dans les régions du Nord. Comme le virus circulait dans la région depuis un certain temps, il n'était pas possible de définir une population admissible qui aurait bénéficié d'une troisième dose.

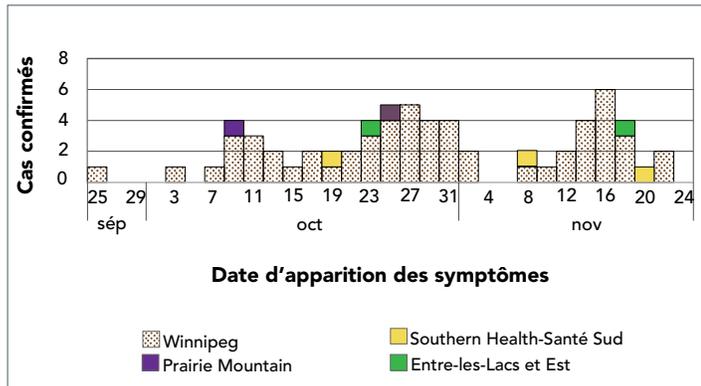
## Résultats

### Épidémiologie descriptive

Cette écllosion d'oreillons s'est déclarée chez des étudiants universitaires de la région de l'Office régional de la santé de Winnipeg. Cette région abrite environ 57 % des 1,4 million de résidents du Manitoba. Trois pics survenus durant les premiers mois de l'écllosion correspondaient à trois événements importants en matière d'exposition : nombreuses célébrations de retrouvailles à l'Université du Manitoba (du 19 au 25 septembre 2016); fin de semaine de l'Action de grâce (du 8 au 10 octobre), au cours de laquelle les personnes contagieuses ont pu voyager; et Halloween (31 octobre)



Figure 1a : Cas confirmés d'oreillons (N = 65) selon la date d'apparition des symptômes et la région sanitaire, au Manitoba, du 25 septembre au 26 novembre 2016



(figure 1a). Durant cette période, les personnes touchées étaient de jeunes adultes de Winnipeg ayant des liens avec des universités, des écoles, des manifestations sportives ou des vacances.

Plus de 80 % des étudiants universitaires nés au Manitoba s'étaient vu administrer deux doses du vaccin contenant le virus des oreillons (données non illustrées).

Fin novembre 2016, l'écllosion s'était propagée à trois régions sanitaires rurales, à savoir la région de l'Office régional de la santé d'Entre-les-Lacs et de l'Est, la région de Southern Health-Santé Sud et la région de Santé de Prairie Mountain, ainsi qu'aux établissements correctionnels situés dans ces régions. En janvier 2017, l'écllosion s'était propagée à la région la plus rurale du Manitoba, celle de l'Office régional de la santé du Nord. Le nombre de cas d'oreillons dans cette région a continué d'augmenter tout au long de l'année, jusqu'à atteindre un pic à la mi-septembre 2017. En comparaison avec les autres régions sanitaires, le taux de morbidité associé aux oreillons dans la région de l'Office régional de la santé du Nord était élevé et soutenu. Malgré l'isolement géographique des collectivités, l'écllosion a continué à se propager dans toute la région, au point de contaminer près de 2 % de sa population.

Après septembre 2017, le nombre de cas d'oreillons au Manitoba a commencé à baisser, en grande partie en raison de la diminution des cas dans la région de l'Office régional de la santé du Nord. SAVAM a annoncé la fin de l'écllosion à la fin 2018, quand il apparut clairement que le niveau d'activité du virus était revenu à la normale (figure 1b).

L'enquête sur l'écllosion a permis de confirmer 2 223 cas d'oreillons (1,6 cas pour 1 000 personnes). Sur ces 2 223 cas d'oreillons, 1 566 (70,4 %) ont été déclarés dans la région de l'Office régional de la santé du Nord et 370 (16,6 %) dans la région de l'Office régional de la santé de Winnipeg. Les femmes représentaient 48,8 % (n = 1 084) de tous les cas provinciaux (tableau 1).

Figure 1b : Cas confirmés d'oreillons (N = 2 223) selon le mois d'apparition des symptômes et la région sanitaire, au Manitoba, entre septembre 2016 et décembre 2018

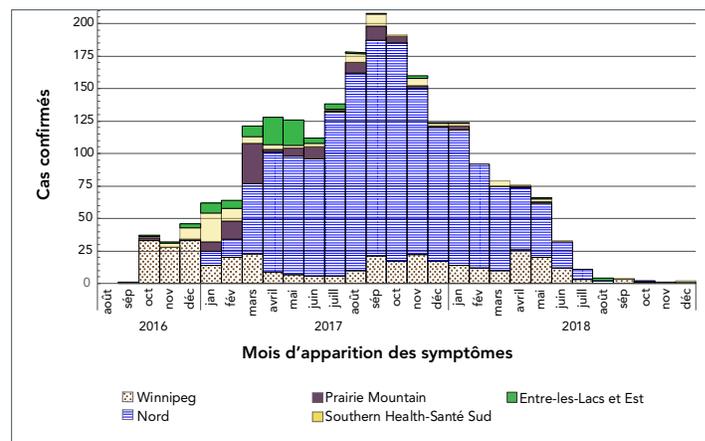


Tableau 1 : Caractéristiques des cas d'oreillons confirmés par l'office régional de la santé, au Manitoba, au Canada, entre septembre 2016 et décembre 2018

Caractéristiques	Office régional de la santé					Total
	Nord	Winnipeg	Prairie Mountain	Southern Health-Santé Sud	Entre-les-Lacs et Est	
Incidence cumulative <sup>a</sup>	20,4	0,5	0,6	0,5	0,7	1,6
Cas (nombre)	1 566	370	104	98	85	2 223
Pourcentage du nombre total de cas	70,4	16,6	4,7	4,4	3,8	100
Femme (nombre)	809	164	40	28	43	1 084
Pourcentage	51,7	44,3	38,5	28,6	50,6	48,8
Âge médian (années)	26	24	26	24	27	25
Quartile 1	15	18	19	18	18	17
Quartile 3	36	33	36	38	40	36
Non vacciné <sup>b</sup> (nombre)	51	20	3	5	4	83
Pourcentage	5,9	11,4	6,4	10,9	8,3	7,0
Partiellement vacciné <sup>c</sup> (nombre)	200	42	10	9	17	278
Pourcentage	23,1	24,0	21,3	19,6	35,4	23,5
Pleinement vacciné <sup>d</sup> (nombre)	616	113	34	32	27	822
Pourcentage	71,0	64,6	72,3	69,6	56,3	69,5

<sup>a</sup> Nombre de cas pour 1 000 personnes

<sup>b</sup> Aucune dose du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) ou du vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle (RORV) n'a été administrée aux patients de 5 à 29 ans enregistrés auprès de Santé, Aînés et Vie active Manitoba (SAVAM) avant l'âge de deux mois

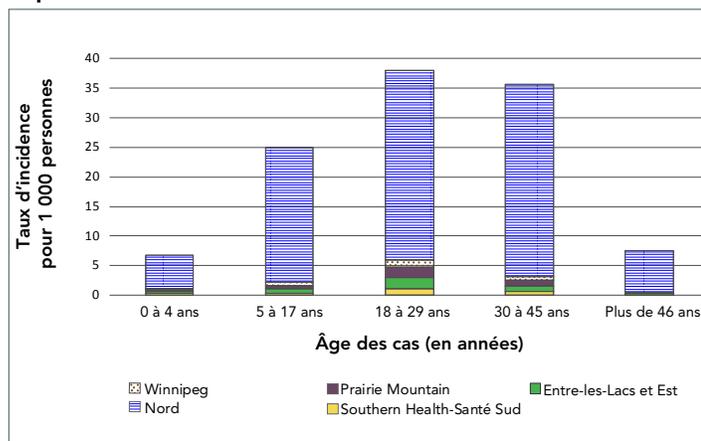
<sup>c</sup> Une dose du vaccin ROR ou du vaccin RORV a été administrée aux patients de 5 à 29 ans enregistrés auprès de SAVAM avant l'âge de deux mois

<sup>d</sup> Deux doses ou plus du vaccin ROR ou du vaccin RORV ont été administrées aux patients de 5 à 29 ans enregistrés auprès de SAVAM avant l'âge de deux mois



Dans l'ensemble, l'incidence était la plus élevée (3,4 cas pour 1 000 personnes) chez les personnes de 18 à 29 ans (figure 2). Dans la région de l'Office régional de la santé du Nord, l'incidence chez les personnes de 30 à 45 ans (32,5 cas pour 1 000 personnes) était similaire à celle des personnes de 18 à 29 ans (32 cas pour 1 000 personnes). L'incidence dans la région de l'Office régional de la santé du Nord (20,4 cas pour 1 000 personnes) était largement plus élevée que dans toutes les autres régions (0,5 à 0,7 cas pour 1 000 personnes).

**Figure 2 : Taux d'incidence cumulative de cas d'oreillons pour 1 000 personnes, selon le groupe d'âge et l'office régional de la santé, au Manitoba, au Canada, entre septembre 2016 et décembre 2018**



Un cas d'orchite et un cas de méningite, probablement imputables à l'infection aux oreillons, ont été déclarés à SAVAM. Aucun décès n'a été signalé.

### Résultats de laboratoire

La majorité des cas confirmés (97,1 %) ont été confirmés en laboratoire, dont 87,8 % par la technique de RT-PCR, 9,2 % par sérologie et 0,1 % par culture virale. De plus, 2,8 % des cas de patients symptomatiques ont été confirmés par l'existence d'un lien épidémiologique avec des cas confirmés en laboratoire.

Les échantillons ont d'abord été transmis au LNM en vue de leur génotypage. Après que le nombre d'échantillons ait dépassé les capacités du LNM, environ 10 % d'échantillons choisis au hasard ont été cultivés et génotypés. Sur ces 243 échantillons, 229 (94,2 %) se sont révélés appartenir au génotype G, le génotype endémique du virus des oreillons en circulation au Canada et aux États-Unis (12). Les échantillons restants n'ont pas pu être séquencés.

### Situation vaccinale

Les antécédents de vaccination des personnes de moins de 30 ans qui vivent au Manitoba depuis leur naissance étaient accessibles dans le registre provincial d'immunisation de la population. D'après le registre, sur les 1 183 (53,2 %) personnes de 5 à 29 ans admissibles à deux doses du vaccin contenant le

virus des oreillons au Manitoba et enregistrées auprès de SAVAM avant l'âge de deux mois, 822 (69,5 %) avaient reçu au moins deux doses (tableau 1). Le taux de couverture des cas d'oreillons avec l'administration de deux doses du vaccin contre les oreillons allait de 56,3 % dans la région d'Entre-les-Lacs et de l'Est à 72,3 % dans la région de Prairie Mountain. Sur les 822 personnes qui ayant reçu au moins deux doses du vaccin contenant le virus des oreillons, l'intervalle médian entre l'administration de la dernière dose et l'apparition des symptômes était de 11,3 années.

### Discussion

SAVAM a dirigé une enquête lors d'une écloison d'oreillons qui a touché la province entre septembre 2016 et décembre 2018. Selon la Division de la surveillance et de l'épidémiologie de l'Agence de la santé publique du Canada, en janvier 2019, cette écloison était, au vu du nombre de cas signalés, la plus importante que le Canada ait connue au cours des vingt dernières années. Cette écloison s'est déclarée chez des étudiants universitaires qui présentaient une couverture vaccinale élevée, avec l'administration de deux doses du vaccin contre les oreillons, puis s'est étendue à d'autres collectivités du Manitoba, la propagation ayant sans doute été facilitée par des événements sociaux. Le niveau d'activité était particulièrement élevé et soutenu dans la région de l'Office régional de la santé du Nord, la région la plus rurale du Manitoba où se trouvent de nombreuses collectivités isolées.

Cette écloison a mis au jour une vaste population sensible malgré la disponibilité, depuis trente ans, d'un programme de vaccination contre les oreillons financé par les fonds publics. Le faible taux de couverture vaccinale contre les oreillons a probablement contribué à cette écloison, bien que l'ampleur de cette contribution ait varié d'une région à l'autre. La couverture vaccinale contre les oreillons au Manitoba est restée inférieure au taux de 92 % nécessaire pour assurer et préserver l'immunité collective (13). Selon le registre provincial d'immunisation, en 2017, 90 % des personnes de 17 ans ayant vécu au Manitoba sans interruption depuis leur naissance s'étaient vu administrer deux doses du vaccin contenant le virus des oreillons, contre 31 % des personnes de 17 ans n'ayant pas vécu au Manitoba de manière continue depuis leur naissance, une situation qui s'explique en partie par le caractère incomplet des données du registre sur les résidents qui ne sont pas nés au Manitoba (14).

Les personnes touchées étaient notamment de jeunes adultes vaccinés, ce qui laisse croire que la baisse de l'immunité conférée par la vaccination a sans doute contribué davantage à cette écloison. Près de trois-quarts (70 %) des personnes dont les données de vaccination étaient consignées dans le registre provincial étaient totalement immunisées. Cependant, dans le cas des personnes qui se sont vu administrer, preuves à l'appui, au moins deux doses du vaccin contenant le virus des oreillons,



une durée médiane de plus de onze années s'était écoulée depuis l'administration de la dernière dose. Cela concorde avec les autres rapports faisant état d'une baisse de l'immunité conférée par la vaccination contre les oreillons (15–17).

Cette baisse de l'immunité pourrait être imputable à l'absence de stimulation naturelle résultant d'une exposition au virus sauvage des oreillons (18,19). Contrairement aux autres provinces et territoires canadiens qui signalent des éclosions d'oreillons de moindre envergure depuis les années 1980, les signalements de cas d'oreillons ont toujours été rares au Manitoba (7). Dans le Nord manitobain, où la densité de population est faible et la couverture vaccinale élevée, la stimulation naturelle résultant d'une exposition au virus a encore moins de chance de survenir que dans les autres régions du Manitoba.

De plus, la souche du virus des oreillons dans le vaccin nord-américain (Jeryl-Lynn) est de génotype A. Le remplacement du virus des oreillons de génotype A, à une époque où le vaccin n'existait pas, par le virus des oreillons de génotype G, actuellement endémique au Canada et aux États-Unis, pourrait également contribuer à la baisse de l'immunité (20).

Le nombre de complications signalées en lien avec cette éclosion d'oreillons était faible, ce qui pourrait traduire des lacunes dans la surveillance de la santé publique, car l'étude des cas pourrait avoir été effectuée avant que les complications se manifestent. Il est possible que la vaccination précédente contre les oreillons ait conféré une certaine protection contre les maladies graves (21,22). Étant donné que les complications étaient rarement signalées, il n'a pas été possible d'analyser l'efficacité du vaccin contre les complications graves liées aux oreillons.

## Limitations

Les antécédents de vaccination de certaines personnes n'étaient pas disponibles dans le registre provincial d'immunisation. Il se peut donc que le taux de couverture vaccinale des cas d'oreillons ait été supérieur. Le cas échéant, un faible taux de couverture vaccinale pourrait moins avoir contribué à cette éclosion que la baisse de l'immunité conférée par la vaccination. Dans une prochaine étude, l'équipe de recherche envisage d'examiner la relation entre le moment où la dernière dose du vaccin contenant le virus des oreillons a été administrée et celui où la maladie des oreillons s'est manifestée.

## Conclusion

Un effort de santé publique important et soutenu a été nécessaire tout au long de cette éclosion, qui s'est déclarée chez des étudiants universitaires puis s'est propagée à toute la province. Cela souligne la nécessité d'atteindre et de maintenir un taux de couverture élevé dans la population, avec l'administration de deux doses du vaccin contenant le virus des oreillons. En raison de la baisse de l'immunité conférée par la vaccination, il se peut que la population compte encore un vaste groupe de personnes sensibles. La possibilité d'administrer

une troisième dose du vaccin contenant le virus des oreillons pourrait être envisagée lors de futures éclosions pour stimuler l'immunité conférée par la vaccination dans le cas où les données épidémiologiques le justifieraient.

## Déclaration des auteurs

Y. W. — Conceptualisation, méthodologie, enquête, analyse formelle, rédaction – rédaction de la version préliminaire – révision et édition

K. W. — Conceptualisation, méthodologie, rédaction – révision et édition

R. R. — Méthodologie, rédaction – révision et édition

K. K. — Méthodologie, rédaction – révision et édition

C. L. — Supervision, rédaction – révision et édition

## Conflit d'intérêts

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts potentiel.

## Remerciements

Nous tenons à remercier les personnes suivantes pour leur contribution : N. Casaclang, D. Race, I. Hossack, T. Hilderman de Santé, Aînés et Vie active Manitoba; K. Dust du Laboratoire provincial de Cadham (Manitoba); D. Mac-Donald et M. Roy de l'Agence de la santé publique du Canada.

## Financement

Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport.

## Références

1. Heymann DL, editor. *Control of Communicable Diseases Manual*, 20th ed. Washington (DC): American Association of Public Health; 2014.
2. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 13 ed. Washington (DC): Centers for Disease Control and Prevention; 2015.
3. Agence de la santé publique du Canada. Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des éclosions d'oreillons au Canada. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2010 Jan;36 Suppl 1:1–51. DOI
4. Government of Manitoba. *The Public Health Act (C.C.S.M. c. P210): Reporting of Diseases and Conditions Regulation*, 2019. <https://web2.gov.mb.ca/laws/statutes/ccsm/p210e.php>
5. *L'histoire de la santé publique : chronologie de l'immunisation*. Ottawa (ON): Association canadienne de santé publique; (Accédé 2019-10-18). <https://www.cpha.ca/fr/chronologie-de-limmunisation>



6. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur le vaccin contre les oreillons. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2007;33(ACS-8):1-10. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-cdr/monthly-issue/2007-33/statement-on-mumps-vaccine.html>
7. Manitoba annual summary of communicable diseases 2015. Winnipeg (MB): Government of Manitoba; 2017.
8. Maladies évitables par la vaccination : Rapport de surveillance en date du 31 décembre 2015. Ottawa (ON) : Agence de la santé publique du Canada; 2017. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/maladies-evitables-vaccination-rapport-surveillance-31-decembre-2015.html>
9. Health, Seniors and Active Living: Regional health authorities in Manitoba. Winnipeg (MB): Government of Manitoba; (Accédé 2019-03-01). <https://www.gov.mb.ca/health/rha/index.html>
10. Mumps outbreak and testing processes. Winnipeg (MB): Communicable Disease Control, Government of Manitoba. 2017. <https://www.gov.mb.ca/health/publichealth/cdc/protocol/mumps.pdf>
11. Manitoba's immunization program: vaccines offered free-of-charge (eligibility criteria for publicly-funded vaccines). Winnipeg (MB): Government of Manitoba; 2019 (Accédé 2019-03-01). <https://www.gov.mb.ca/health/publichealth/cdc/vaccineeligibility.html>
12. Marin M, Marlow M, Moore KL, Patel M. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of a third dose of mumps virus-containing vaccine in persons at increased risk for mumps during an outbreak. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018 Jan;67(1):33-8. [DOI PubMed](#)
13. Quinlisk MP. Mumps control today. *J Infect Dis* 2010 Sep;202(5):655-6. [DOI PubMed](#)
14. Annual report of immunization surveillance, 2017. Winnipeg (MB): Government of Manitoba; 2019 (Accédé 2019-12-19). <https://www.gov.mb.ca/health/publichealth/surveillance/immunization/index.html>
15. Marin M, Quinlisk P, Shimabukuro T, Sawhney C, Brown C, Lebaron CW. Mumps vaccination coverage and vaccine effectiveness in a large outbreak among college students--Iowa, 2006. *Vaccine* 2008 Jul;26(29-30):3601-7. [DOI PubMed](#)
16. Davidkin I, Jokinen S, Broman M, Leinikki P, Peltola H. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up. *J Infect Dis* 2008 Apr;197(7):950-6. [DOI PubMed](#)
17. de Wit J, Emmelot ME, Poelen MC, van Binnendijk RS, van der Lee S, van Baarle D, Han WG, van Els CA, Kaaijk P. Mumps infection but not childhood vaccination induces persistent polyfunctional CD8+ T-cell memory. *J Allergy Clin Immunol* 2018 May;141(5):1908-1911.e12. [DOI PubMed](#)
18. Dayan GH, Quinlisk MP, Parker AA, Barskey AE, Harris ML, Schwartz JM, Hunt K, Finley CG, Leschinsky DP, O'Keefe AL, Clayton J, Kightlinger LK, Dietle EG, Berg J, Kenyon CL, Goldstein ST, Stokley SK, Redd SB, Rota PA, Rota J, Bi D, Roush SW, Bridges CB, Santibanez TA, Parashar U, Bellini WJ, Seward JF. Recent resurgence of mumps in the United States. *N Engl J Med* 2008 Apr;358(15):1580-9. [DOI PubMed](#)
19. Barskey AE, Glasser JW, LeBaron CW. Mumps resurgences in the United States: A historical perspective on unexpected elements. *Vaccine* 2009 Oct;27(44):6186-95. [DOI PubMed](#)
20. Dayan GH, Rubin S, Plotkin S. Mumps outbreaks in vaccinated populations: are available mumps vaccines effective enough to prevent outbreaks? *Clin Infect Dis* 2008 Dec;47(11):1458-67. [DOI PubMed](#)
21. Sane J, Gouma S, Koopmans M, de Melker H, Swaan C, van Binnendijk R, Hahné S. Epidemic of mumps among vaccinated persons, The Netherlands, 2009-2012. *Emerg Infect Dis* 2014 Apr;20(4):643-8. [DOI PubMed](#)
22. Zamir CS, Schroeder H, Shoob H, Abramson N, Zentner G. Characteristics of a large mumps outbreak: clinical severity, complications and association with vaccination status of mumps outbreak cases. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11(6):1413-7. [DOI PubMed](#)



# Surveillance de la rougeole au Canada : 2018

Cameron Coulby<sup>1</sup>, Francesca Reyes Domingo<sup>1\*</sup>, Joanne Hiebert<sup>2</sup>, Diane MacDonald<sup>1</sup>

## Résumé

**Contexte :** La rougeole a été éliminée au Canada en 1998. Chaque année, l'Agence de la santé publique du Canada compile des données épidémiologiques à l'intention de l'Organisation panaméricaine de la santé (OPS) pour vérifier que la rougeole est toujours éliminée au Canada. Cet article a pour objectif de présenter un résumé épidémiologique de l'activité associée à la rougeole déclarée au Canada en 2018, et de fournir des données visant à faciliter la vérification continue du statut d'élimination de la rougeole au Canada.

**Méthodes :** Les données de surveillance de la rougeole ont été recueillies par le Système canadien de surveillance de la rougeole et de la rubéole (SCSRR). Une analyse descriptive des données démographiques et des facteurs de risque a été réalisée. Les caractéristiques des éclosions ont été résumées et une analyse des résultats de génotypage a été effectuée. Les données de surveillance de 2018 ont été évaluées par rapport aux critères essentiels de l'OPS pour vérifier le statut d'élimination de la rougeole.

**Résultats :** En 2018, 29 cas de rougeole ont été rapportés dans cinq provinces canadiennes, soit un taux d'incidence de 0,8 cas pour 1 000 000 personnes. Sur ces 29 cas, 16 ont été importés et cinq ont résulté en transmission subséquente au Canada. Le taux d'incidence ajusté selon l'âge était le plus élevé chez les personnes de moins d'un an (10,2 cas pour 1 000 000 personnes, n = 4). Seuls neuf cas ont été considérés comme étant à jour pour la vaccination contre la rougeole, et 11 cas ont été hospitalisés. Les données de génotypage étaient disponibles pour la plupart des cas de rougeole (n = 27); il s'agissait de génotypes en circulation dans le monde en 2018. Le Canada a satisfait entièrement ou partiellement trois des quatre critères de l'OPS pour la vérification de l'élimination de la rougeole.

**Conclusion :** Bien que l'importation de la rougeole et les zones à faible couverture vaccinale constituent un défi pour le maintien du statut d'élimination de la rougeole au Canada, les données ne démontrent pas le rétablissement de la transmission endémique du virus de la rougeole. Le Canada maintient son statut d'élimination de la rougeole.

**Citation proposée :** Coulby C, Reyes Domingo F, Hiebert J, MacDonald D. Surveillance de la rougeole au Canada : 2018. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2020;46(4):87–94.

<https://doi.org/10.14745/ccdr.v46i04a04f>

**Mots-clés :** rougeole, santé en voyage, surveillance, élimination de la rougeole, vaccination

## Introduction

La rougeole est l'une des maladies infectieuses humaines les plus contagieuses. Elle était responsable d'environ 2,6 millions de décès chaque année avant l'introduction du vaccin contre la rougeole en 1963 (1). La rougeole a été éliminée au Canada en 1998 (2). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'élimination comme l'absence de transmission endémique de la rougeole dans une zone géographique donnée, pendant une période supérieure ou égale à 12 mois, en présence d'un système de surveillance efficace qui permet le génotypage du virus identifié dans les cas confirmés de rougeole (3).

La rougeole reste néanmoins un important enjeu mondial de santé publique. En 2018, environ 9,8 millions de cas de rougeole et plus de 140 000 décès liés à la rougeole ont été rapportés dans le monde (4). Ceci représente une hausse de plus de 40 % du nombre de cas de rougeole et de près de 30 % du nombre de décès liés à la rougeole au niveau mondial, par rapport à 2017 (5). La plupart des décès liés à la rougeole sont survenus chez les enfants âgés de moins de cinq ans (1).

Alors que le virus de la rougeole continue de circuler dans le monde, le risque de son importation au Canada subsiste. Le taux de couverture vaccinale pour la première dose du vaccin

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



### Affiliations

<sup>1</sup> Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa, ON

<sup>2</sup> Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg, MB

### \*Correspondance :

[phac.vpd-mev.aspc@canada.ca](mailto:phac.vpd-mev.aspc@canada.ca)



contenant le virus de la rougeole chez les enfants âgés de deux ans est estimé à 90 %, ce qui est inférieur au taux minimal de couverture vaccinale (95 %) nécessaire pour l'ensemble des cohortes démographiques permettant de prévenir la transmission soutenue de la rougeole (2,6). La rougeole doit faire l'objet d'une surveillance nationale régulière et renforcée pour détecter rapidement les cas et les éclosions, et appliquer les mesures de santé publique nécessaires pour endiguer sa transmission. La surveillance renforcée s'exerce par l'entremise du Système canadien de surveillance de la rougeole et de la rubéole (SCSRR), lui-même coordonné par le Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses ainsi que le Laboratoire national de microbiologie (LNM) de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC). La surveillance repose sur la collecte hebdomadaire de données sur les cas confirmés de rougeole (7) auprès des 13 provinces et territoires (8).

Le Canada est engagé à éliminer la rougeole. Pour ce faire, des objectifs de couverture vaccinale et des cibles de réduction des maladies évitables par la vaccination, fondés sur les normes internationales et sur les pratiques exemplaires, ont été établis dans le cadre de la Stratégie nationale d'immunisation de 2016 à 2021 (9). Ces objectifs et cibles nationaux s'inscrivent dans les objectifs d'élimination des maladies de l'OMS et du Plan mondial d'action pour les vaccins, et reflètent le contexte canadien. En vertu de cette stratégie, le Canada vise une couverture vaccinale de 95 % (et, de ce fait, l'élimination de la rougeole) avec l'administration d'une dose du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) avant l'âge de deux ans, et une couverture vaccinale de 95 % avec l'administration de deux doses du vaccin ROR avant l'âge de sept ans. Les provinces et les territoires recommandent que la première dose du vaccin contenant le virus de la rougeole soit administrée à 12 mois et que la seconde dose soit administrée entre 18 mois et six ans (10). Les provinces et les territoires, à qui incombe la prestation des services de santé, notamment les programmes de vaccination, ont tous souscrit aux objectifs et cibles nationaux.

Ce rapport de surveillance a pour objectif de présenter un résumé épidémiologique de l'activité associée à la rougeole au Canada en 2018, et de fournir des données visant à faciliter la vérification continue du statut d'élimination de la rougeole au Canada.

## Méthodes

### Données de surveillance

Les cas confirmés de rougeole répondant à la définition nationale de cas (7) sont rapportés par les provinces et les territoires chaque semaine à l'ASPC par l'entremise du SCSRR. Tous les cas confirmés de rougeole dont l'éruption cutanée est apparue entre le 1<sup>er</sup> janvier 2018 et le 31 décembre 2018 sont inclus dans ce rapport. La première semaine épidémiologique se termine le premier samedi de l'année. Le Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses attribue les semaines

épidémiologiques en fonction de la date d'apparition des éruptions cutanées. Un processus de validation des données a été mené avec l'ensemble des provinces et des territoires. Celui-ci consistait à rechercher les données manquantes, à repérer les saisies incorrectes et à confirmer les valeurs auprès des provinces et territoires déclarants. Les cas pour lesquels il manquait des données ont été inclus dans l'analyse, au besoin. Les visiteurs du Canada chez qui la rougeole a été diagnostiquée pendant leur séjour ont également été inclus dans l'analyse.

### Génotypage

Le génotypage du virus est systématiquement effectué par le LNM pour tous les cas confirmés au Canada pour lesquels des échantillons viraux sont disponibles. Le génotypage consiste à séquencer certaines cibles du génome de la rougeole, conformément aux lignes directrices de l'OMS (11,12). Les séquences virales de la rougeole sont consignées dans la base de données Measles Nucleotide Surveillance (MeaNS) de l'OMS, puis comparées à certaines souches nommées et à des séquences documentées par d'autres membres du Réseau mondial de laboratoires sur la rougeole (12,13).

### Analyse

Des analyses épidémiologiques descriptives ont été réalisées à partir des champs existants de la base de données du SCSRR (7). L'analyse par sous-groupes n'a pas été effectuée en raison du faible nombre de cas rapportés en 2018.

Les cas âgés d'un à six ans qui ont reçu au moins une dose (documentée) du vaccin contenant le virus de la rougeole étaient considérés comme ayant un statut vaccinal à jour. Les cas âgés de sept ans ou plus et ceux nés après 1970 étaient considérés à jour pour la vaccination contre la rougeole s'ils avaient reçu deux doses (documentées) du vaccin contre la rougeole, et sous-vaccinés s'ils avaient reçu une seule dose (documentée) du vaccin (9,14). On présume qu'un adulte né avant 1970 a acquis naturellement l'immunité contre la rougeole et est ainsi considéré à jour pour la vaccination contre la rougeole. Un enfant de moins d'un an était considéré à jour, sans égard à son statut vaccinal, à moins qu'il ait voyagé à l'extérieur de l'Amérique du Nord. Dans ce cas, le vaccin peut lui être administré après l'âge de six mois (15).

Un cas était considéré comme hospitalisé seulement s'il avait été admis à l'hôpital à cause de la rougeole ou à cause de complications liées à la maladie. Si le cas avait seulement été admis au service des urgences, il n'était pas considéré comme hospitalisé.

La source d'exposition a été déterminée par la province ou le territoire déclarant au cours de l'enquête de santé publique. Les sources d'exposition ont été catégorisées comme suit : extérieure du Canada (importée); au Canada et liée à un cas importé (liée à l'importation); au Canada et liée à un cas d'origine inconnue; ou source inconnue/sporadique.

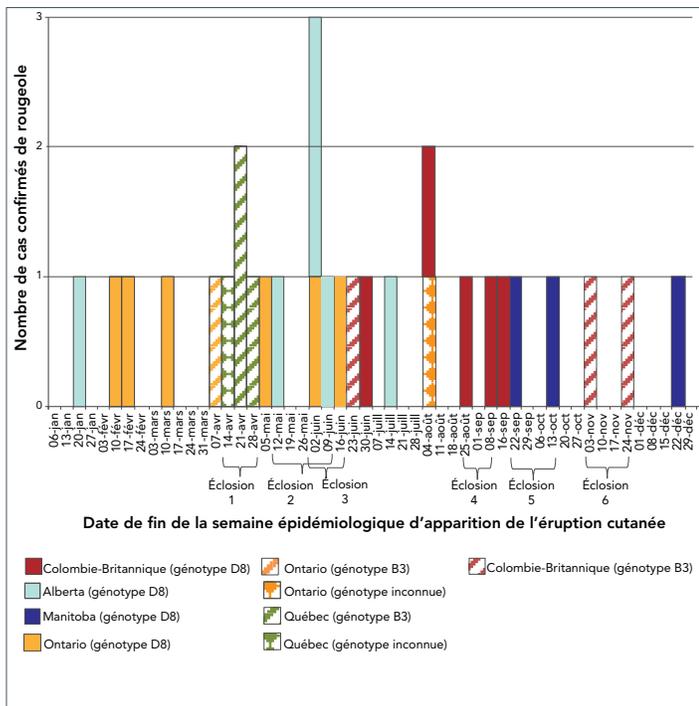


Les éclosons de rougeole, définies comme l'apparition de deux cas confirmés ou plus liés sur le plan épidémiologique ou virologique, ont été décrites à partir des informations disponibles (14). Les taux d'incidence ont été calculés à l'aide des estimations de la population au 1<sup>er</sup> juillet 2018 de Statistique Canada.

### Résultats

Au total, 29 cas confirmés de rougeole (soit un taux d'incidence de 0,8 cas pour 1 000 000 personnes), répartis sur cinq provinces, ont été rapportés au Canada en 2018. Sur ces 29 cas confirmés, 27 ont été génotypés. Les génotypes identifiés étaient B3 (n = 7) et D8 (n = 20), deux génotypes circulant dans le monde en 2018 (4). La figure 1 illustre la répartition des cas de rougeole par semaine épidémiologique d'apparition de l'éruption cutanée, selon l'ordre chronologique des éclosons, selon le génotype et selon la province ou le territoire déclarant. Au total, 28 cas ont été confirmés en laboratoire et un cas avait un lien épidémiologique avec un cas confirmé en laboratoire.

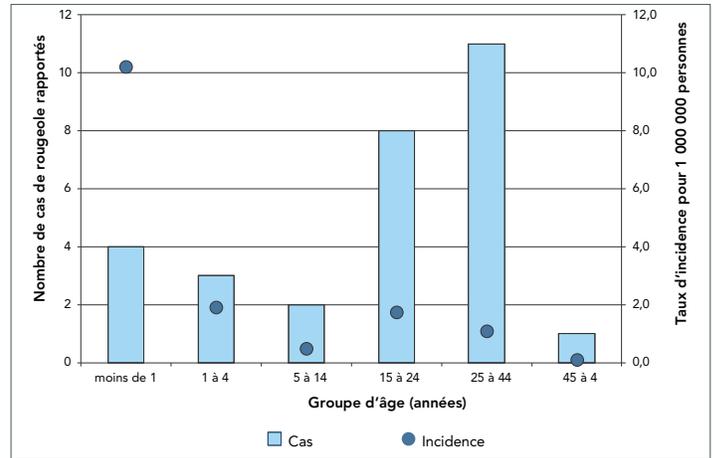
Figure 1 : Nombre de cas de rougeole rapportés (N = 29) par semaine épidémiologique d'apparition de l'éruption cutanée, selon l'ordre chronologique des éclosons, selon le génotype et selon la province ou le territoire déclarant, au Canada, en 2018



Les données sur l'âge, le sexe et la province ou le territoire de résidence étaient disponibles pour tous les cas de rougeole rapportés en 2018. L'âge des cas variait de moins d'un an à 53 ans, et l'âge médian était de 21 ans. Le groupe d'âge le plus touché était celui des 25 à 44 ans (n = 11), suivi de celui des 15 à 24 ans (n = 8). Le taux d'incidence le plus élevé était observé

chez les moins d'un an, avec 10,2 cas pour 1 000 000 personnes (figure 2). Trois quarts des cas (n = 22) étaient des femmes.

Figure 2 : Cas confirmés de rougeole (N = 29) et taux d'incidence (pour 1 000 000 personnes) par groupe d'âge, au Canada, en 2018



Cinq provinces canadiennes ont rapporté des cas de rougeole en 2018 : l'Ontario (n = 9, dont un visiteur de l'Ontario), la Colombie-Britannique (n = 8), l'Alberta (n = 6), le Québec (n = 4) et le Manitoba (n = 2). Dans ces provinces, les taux d'incidence variaient de 0,5 à 1,6 cas pour 1 000 000 personnes.

### Vaccination

Pour deux tiers (n = 20) des cas, le statut vaccinal n'était pas à jour selon leur âge. Parmi ceux-ci la documentation sur le statut vaccinal confirmait ce statut pour 12 cas. Trois sur les 20 cas étaient âgés entre six mois et un an et avaient voyagé à l'extérieur de l'Amérique du Nord sans avoir reçu la première dose du vaccin contre la rougeole, tel que préconisé par les recommandations vaccinales actuelles (15,16). Les antécédents de vaccination étaient inconnus ou manquants pour huit cas; ces derniers cas étaient nés après 1970, soit l'année utilisée pour déterminer l'immunité naturelle présumée pour la rougeole (15).

Sur les 29 cas de rougeole déclarés en 2018, neuf avaient un statut vaccinal à jour selon leur âge, et huit ont déclaré disposer de documents attestant être à jour selon leur âge (notamment un nourrisson de moins d'un an qui n'était pas vacciné et qui n'avait pas voyagé à l'extérieur de l'Amérique du Nord) (figure 3). Un cas dont les antécédents de vaccination étaient inconnus était né avant 1970 (et, par conséquent, considéré comme ayant un statut vaccinal à jour) et n'avait pas voyagé en dehors de l'Amérique du Nord (15).

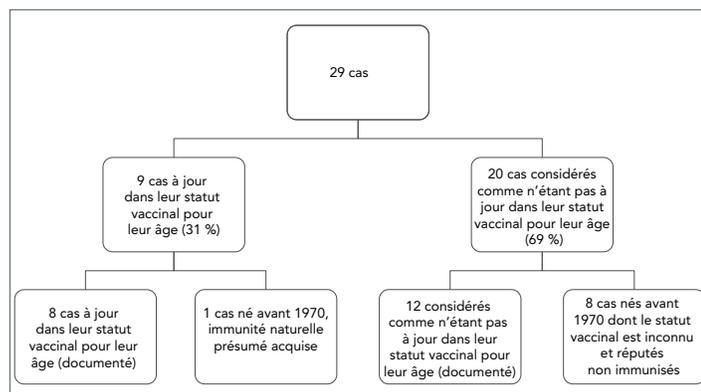
### Hospitalisation

Les données sur les hospitalisations étaient disponibles pour 24 des 29 cas rapportés en 2018. Au total, 11 cas ont été hospitalisés, ce qui représente un taux d'hospitalisation de 0,3 cas pour 1 000 000 personnes. L'âge médian des cas hospitalisés était 15 ans (intervalle de 4 à 51 ans). Parmi les



cas hospitalisés, les informations sur la vaccination étaient disponibles pour huit cas; six n'avaient pas reçu de dose (documentée) du vaccin contre la rougeole, mais deux étaient considérés complètement vaccinés.

**Figure 3 : Statut vaccinal des cas confirmés de rougeole (N = 29) au Canada, en 2018**



## Sources d'exposition

Seize cas ont été importés au Canada en 2018 suite à une exposition lors d'un voyage dans les pays ou les régions suivants : Inde (n = 7), Ukraine (n = 4), Brésil (n = 1), Philippines (n = 1), Roumanie (n = 1), Asie du Sud-Est (sauf Inde, n = 1) et

Ouganda (n = 1). Quatorze des cas importés ont fait l'objet d'un génotypage et les génotypes détectés correspondaient à ceux endémiques dans les pays où les cas avaient été exposés, ou étaient compatibles avec ceux de la base de données MeaNS de l'OMS pour ces pays (13).

Sur les 16 cas importés, cinq ont résulté en transmission subséquente au Canada, occasionnant l'apparition de sept cas. Les cas importés et liés à une importation représentaient le trois quarts (n = 23) des cas en 2018. Parmi les cas qui n'étaient ni importés ni liés à l'importation (n = 6), quatre n'avaient pas d'antécédents récents de voyage ou de liens connus avec d'autres cas confirmés de rougeole; un cas était exposé à un autre cas d'origine inconnue au Canada; un second cas ne pouvait être classé comme importé ou acquis au Canada, car la période d'exposition a eu lieu à la fois au Canada et dans un autre pays où des cas de rougeole ont été rapportés. Les six cas ont été génotypés; les génotypes détectés étaient D8 (n = 5) et B3 (n = 1), deux génotypes circulants à travers le monde.

## Éclosions

Six éclosions de rougeole ont été rapportées au Canada en 2018 (voir **tableau 1** pour plus de détails). Il s'agissait de petites éclosions (deux à quatre cas par éclosion) et la transmission était limitée aux contacts familiaux ou aux contacts étroits du cas index. Aucune éclosion n'a présenté une transmission au-delà de

**Tableau 1 : Résumé des éclosions de rougeole au Canada (N = 6) selon la date d'apparition de l'éruption cutanée, en 2018**

N° d'éclosion	Province ou territoire	Nombre de case	Date de fin de la semaine épidémiologique d'apparition de l'éruption cutanée du cas index	Génotype (souche) <sup>a</sup>	Description
1	Québec	4	15 avril	B3 (MVs/ Dublin. IRL/8.16/)	Le cas index a rapporté avoir voyagé en Roumanie pendant la période d'exposition. Trois cas secondaires parmi les contacts familiaux du cas index ont été rapportés par la suite. Aucun des cas n'était vacciné.
2	Alberta	2	13 mai	D8	Le cas index a rapporté avoir voyagé en Inde pendant la période d'exposition. Un cas secondaire, contact étroit du cas index, a été rapporté par la suite. Les antécédents de vaccination du cas index étaient inconnus. Le cas secondaire n'était pas vacciné.
3	Ontario	2	3 juin	D8 (MVs/ Gir Somnath. IND/42.16/)	Le cas index a rapporté avoir voyagé en Ukraine pendant la période d'exposition. Un cas secondaire, contact étroit du cas index, a été rapporté par la suite. Les antécédents de vaccination du cas index étaient inconnus. Le cas secondaire n'était pas vacciné.
4	Colombie-Britannique	2	26 août	D8 (MVs/ Osaka. JPN/29.15/)	Le cas index a rapporté ne pas avoir voyagé en dehors du Canada pendant la période d'exposition, mais a pu être exposé à un cas de rougeole international dans un port canadien. Un cas secondaire, contact du cas index, a été rapporté par la suite. Les deux cas étaient complètement vaccinés.
5	Manitoba	2	9 septembre	D8 (MVs/ Samut Sakhon. THA/49.16)	Le cas index a rapporté avoir voyagé en Asie du Sud-Est pendant la période d'exposition. Un cas secondaire, contact étroit du cas index, a été rapporté par la suite. Le cas index n'était pas vacciné. Le cas secondaire était complètement vacciné.
6	Colombie-Britannique	2	4 novembre	B3	Le cas index a rapporté avoir voyagé aux Philippines. Un cas secondaire, contact du cas index, a été rapporté par la suite. Les antécédents de vaccination du cas index étaient inconnus. Le cas secondaire était complètement vacciné.

<sup>a</sup> Souche nommée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est indiquée entre parenthèses, le cas échéant. Le système de nomination des souches par l'OMS constitue un système visant à identifier les lignées du virus de la rougeole actuellement en circulation et importantes du point de vue épidémiologique, dans le cadre du système actuel de classification des génotypes. Cela permet de surveiller les voies de transmission au niveau mondial (12). Les souches sont définies dans la base de données *Measles Nucleotide Surveillance* (MeaNS) et forment une lignée. Cette lignée est formée d'une souche virale bien définie. Cette dernière a été détectée à de multiples reprises en l'espace de deux ans, dans plusieurs pays. Les numéros d'accès à la base *GenBank* associés aux souches nommées sont KY013331, KY120864, LC072667 et MK079566.



la deuxième génération. L'intervalle médian entre l'apparition de l'éruption cutanée du cas index et l'apparition des cas secondaires était de 13 jours (intervalle de neuf à 27 jours) pour toutes les éclosions. La période d'incubation pour un des cas était en dehors de l'intervalle escompté de sept à 21 jours; ce cas avait reçu des immunoglobulines peu de temps après l'exposition. Ceci aurait pu retarder l'apparition de la maladie sans la prévenir. Sur les 29 cas déclarés en 2018, 14 étaient liés à une éclosion.

## Discussion

### Épidémiologie de la rougeole au Canada en 2018

En 2018, 29 cas confirmés de rougeole ont été rapportés au Canada, ce qui est inférieur au nombre médian de cas déclarés depuis le début de la surveillance renforcée en 1998 (valeur médiane de 35 cas par an). Cette réduction du nombre de cas contrastait avec la tendance à la hausse des taux de mortalité imputables à la rougeole dans le monde. Aux États-Unis, le nombre de cas et d'éclosions de rougeole recensés en 2018 a augmenté par rapport à 2017 (5,17). Sur les 16 cas de rougeole importés au Canada en 2018, seuls cinq ont donné lieu à une transmission secondaire, mettant ainsi en évidence l'absence de transmission soutenue.

Les cas importés et liés à l'importation constituaient la grande majorité des cas de rougeole en 2018. Ceci souligne le rôle que les voyages à l'étranger jouent dans la propagation de la rougeole au Canada. En effet la détection des deux principaux génotypes associés aux cas recensés au Canada, soit B3 et D8, étaient en circulation dans le monde en 2018. Ces génotypes circulaient également au niveau mondial en 2017 et ont été détectés au Canada (18). Cependant, les génotypes identifiés contiennent des séquences génétiquement liées et contiennent plusieurs souches. En ce qui a trait à l'épidémiologie moléculaire de la rougeole, les souches sont informatives. Les souches détectées en 2017, à l'exception de la souche nommée MVs/Dublin.IRL/8.16 du génotype B3, n'ont pas été détectées en 2018.

Plus de deux tiers des cas de rougeole déclarés en 2018 n'étaient pas à jour dans leur statut vaccinal pour leur âge. Ceci souligne l'importance de suivre les recommandations vaccinales. Il est possible que la réaction immunitaire des sept cas dont le statut vaccinal était à jour, n'était pas adaptée. Il est également possible que l'immunité conférée par le vaccin contre la rougeole ait diminué à un tel point qu'elle ne protégeait plus contre la maladie, ou alors que le vaccin ait été stocké, manipulé ou administré de manière incorrecte (19,20). Sur ces sept cas, deux avaient reçu des doses (documentées) du vaccin contre la rougeole dans un autre pays où les lignes directrices relatives au stockage et à l'administration du vaccin peuvent être différentes.

Plus d'un tiers (11 sur 29) des cas ont dû être hospitalisés, ce qui est conforme aux données publiées dans la littérature stipulant que l'infection à la rougeole peut mener à forme sévère de la maladie (1).

### Vérification de l'élimination de la rougeole par l'intermédiaire d'objectifs et de cibles nationaux et internationaux

L'Organisation panaméricaine de la santé (OPS) a fixé quatre critères pour la vérification continue de l'élimination de la rougeole (21). Le Canada a satisfait entièrement ou partiellement à trois des quatre critères en 2018 (tableau 2). Les critères de l'OPS reposent sur l'enquête des cas suspects chez qui les symptômes sont compatibles à la rougeole. Cependant, au Canada, seuls les cas confirmés font l'objet d'une déclaration obligatoire. Ainsi, les données contenues dans cet article ne répondent qu'indirectement aux critères de l'OPS. Au Canada, le système national de surveillance de la rougeole est efficace puisqu'il permet de détecter les cas importés et liés à l'importation, ainsi que les cas dont la source d'exposition est inconnue. De plus, le statut d'élimination conféré par les critères internationaux permet d'affirmer que le Canada satisfait aux objectifs et cibles nationaux qu'il s'est fixés.

Tableau 2 : Critères essentiels de l'Organisation panaméricaine de la santé pour la vérification de l'élimination de la rougeole

Critère	Indicateur	Description
Vérifier l'interruption de la transmission de cas endémiques de rougeole pendant une période d'au moins 3 ans à partir de la date de survenue du dernier cas endémique connu, alors qu'un système de surveillance de haute qualité est en place.	Aucun cas de transmission endémique.	Critère satisfait. Le Canada a obtenu le statut d'élimination de la rougeole en 1998. Depuis, les données moléculaires et épidémiologiques continuent de démontrer qu'aucune souche virale ne s'est établie pendant une période d'un an (3,18,21,22).
Maintenir un système de surveillance de qualité élevée suffisamment sensible pour détecter les cas importés et liés à l'importation.	Plus de deux cas suspects par tranche de 100 000 personnes ayant fait l'objet d'une enquête adéquate.	Critère partiellement satisfait. Le SCSRR permet d'identifier les cas importés et liés à l'importation qui répondent à la définition de cas, mais pas les cas suspects.
Vérifier l'absence de souches de virus endémiques de la rougeole grâce à la surveillance virologique.	Génotypage du virus de la rougeole dans 80 % des éclosions.	Critère satisfait. Des données de génotypage étaient disponibles pour l'intégralité des éclosions déclarées en 2018 (6). Des données de génotypage étaient également disponibles pour l'intégralité des cas sporadiques de rougeole (sans lien avec une éclosion).



**Tableau 2 : Critères essentiels de l'Organisation panaméricaine de la santé pour la vérification de l'élimination de la rougeole (suite)**

Criterion	Indicator	Description
Vérifier que la population est adéquatement immunisée.	95 % des cohortes âgées de 1 à 40 ans ont reçu un vaccin contre la rougeole.	Critère non satisfait. Le Canada mesure actuellement (aux deux ans) le taux de couverture vaccinale de la rougeole pour les enfants âgés de deux et sept ans. Par conséquent le Canada n'est pas en mesure d'évaluer la couverture vaccinale de la rougeole chez les personnes âgées de 1 à 40 ans. D'après l'Enquête nationale sur la couverture vaccinale des enfants de 2017, la couverture vaccinale pour la première dose du vaccin contenant la rougeole chez les enfants âgés de deux ans était estimée à 90 % (6).

Abréviation : SCSRR, Système canadien de surveillance de la rougeole et de la rubéole

Le Canada ne satisfait pas au critère relatif à la couverture vaccinale de la rougeole. Le Canada mesure actuellement (aux deux ans) le taux de couverture vaccinale de la rougeole pour les enfants âgés de deux et sept ans. Par conséquent le Canada n'est pas en mesure d'évaluer la couverture vaccinale de la rougeole chez les personnes âgées de 1 à 40 ans tel qu'énoncé dans le cadre d'élimination de l'OPS. En 2017, le taux de couverture vaccinale de la rougeole chez les enfants âgés de deux ans était estimé à 90 %, ce qui est inférieur à l'indicateur établi par l'OPS (95 %) (6). Cette estimation provient d'une enquête ayant collecté des données issues des carnets de vaccination conservés par les parents, et dans lesquels certains renseignements peuvent être incomplets, erronés ou tout simplement manquants. Il est fort probable que l'enquête sous-estime la couverture car les doses de vaccins administrées sans date ou avec une date invalide ne sont pas comptabilisées dans le calcul de la couverture vaccinale.

### Limites

Seuls les cas de rougeole ayant été en contact avec le système de santé canadien sont inclus dans le cadre de la surveillance renforcée de la rougeole. De ce fait, il est possible que les visiteurs au Canada qui n'ont pas recours aux soins médicaux ne soient pas capturés. Cependant, la plupart des chaînes de transmission étaient le résultat de cas importés connus en 2018.

Le SCSRR ne collecte pas d'informations sur la mortalité ni sur la morbidité (p.ex. durée d'hospitalisation, séquelles), ce qui ne permet pas d'avoir un portrait global du fardeau de la rougeole.

## Conclusion

Tant au Canada qu'à l'étranger, le maintien d'un taux élevé de couverture vaccinale de la rougeole nécessite un effort soutenu de santé publique et constitue un élément essentiel pour obtenir et conserver le statut d'élimination. Bien que l'importation de la rougeole et les zones à faible couverture vaccinale constituent un défi pour le maintien du statut d'élimination de la rougeole au Canada, les données ne démontrent pas le rétablissement de la transmission endémique du virus de la rougeole. Ce constat est corroboré par le fait que, dans l'ensemble, le taux de couverture vaccinale est élevé. De plus, le nombre de cas secondaires induits par les cas importés est faible, et les données de laboratoire disponibles indiquent que les cas résultent de souches virales circulant globalement en 2018.

## Déclaration des auteurs

C. C. — Méthodologie, logiciel, analyse formelle, enquête, organisation des données, rédaction de la version initiale, rédaction de la version définitive, révision, édition, visualisation  
 F. R. D. — Conceptualisation, méthodologie, analyse formelle, rédaction de la version initiale, rédaction de la version définitive, révision, édition, administration de projet  
 J. H. — Méthodologie, validation, enquête, organisation des données, rédaction de la version initiale, rédaction de la version définitive, édition  
 D. M. — Conceptualisation, méthodologie, rédaction, révision, édition, administration de projet

## Conflit d'intérêts

Aucun.

## Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier chaleureusement leurs partenaires provinciaux et territoriaux de surveillance et d'analyse en laboratoire pour leur collaboration et leurs efforts continus visant à fournir et valider les données recueillies par le Système canadien de surveillance de la rougeole et de la rubéole (SCSRR), à acheminer les échantillons aux fins de surveillance moléculaire (génotypage) et réviser le contenu de ce rapport.

## Financement

Ces travaux ont été soutenus par l'Agence de la santé publique du Canada.



## Références

1. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Rougeole Genève (CH) : OMS. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>
2. King A, Varughese P, De Serres G, Tipplés GA, Waters J; Working Group on Measles Elimination. Measles elimination in Canada. *J Infect Dis* 2004 May;189 Suppl 1:S236–42. DOI PubMed
3. L'élimination de la rougeole, de la rubéole et du syndrome de rubéole congénitale au Canada : Sommaire. Ottawa (ON): Gouvernement du Canada. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/vaccine-preventable-diseases/elimination-measles-rubella-congenital-rubella-syndrome-canada-documentation-verification-report.html> L'élimination de la rougeole, de la rubéole et du syndrome de rubéole congénitale au Canada
4. Patel MK, Dumolard L, Nedelec Y, Sodha SV, Steulet C, Gacic-Dobo M, Kretzinger K, McFarland J, Rota PA, Goodson JL. Progress toward regional measles elimination—worldwide, 2000–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019 Dec;68(48):1105–11. DOI PubMed
5. Dabbagh A, Laws RL, Steulet C, Dumolard L, Mulders MN, Kretsinger K, Alexander JP, Rota PA, Goodson JL. Progress toward regional measles elimination—worldwide, 2000–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018 Nov;67(47):1323–9. DOI PubMed
6. Faits saillants de l'Enquête nationale sur la couverture vaccinale des enfants (ENCVE), 2017. Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada. <https://www.canada.ca/fr/services/sante/publications/vaccins-immunisation/couverture-vaccinale-enfants-canadiens-faits-saillants-enquete-nationale-couverture-vaccinale-enfants-2017.html>
7. Agence de la santé publique du Canada. Définitions nosologiques des maladies transmissibles faisant l'objet d'une surveillance nationale. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2009;35-Suppl 2:76-9. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/publicat/ccdr-rmtc/09pdf/35s2-fra.pdf>
8. Système canadien de surveillance de la rougeole et de la rubéole. Ottawa (ON): Gouvernement du Canada. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/surveillance.html#a19>
9. Objectifs nationaux de couverture vaccinale et cibles nationales de réduction des maladies évitables par la vaccination d'ici 2025 : Cibles de réduction des maladies évitables par la vaccination d'ici 2025 : Maladies en voie d'élimination : maintenir l'élimination. Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/priorites-immunization-et-vaccins/strategie-nationale-immunisation/vaccination-objectif-s-nationaux-couverture-vaccinale-cibles-nationales-reduction-maladies-evitables-2025.html>
10. Programmes de vaccination systématique et de rattrapage des provinces et des territoires pour les nourrissons et les enfants au Canada. Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada; 2018. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/renseignements-immunisation-provinces-et-territoires/programmes-vaccination-systematique-provinces-territoires-nourrissons-enfants.html>
11. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Programme élargi de vaccination (PEV). Nomenclature relative à la description des caractéristiques génétiques des virus rougeoleux sauvages: standardisation. *Wkly Epidemiol Rec* 1998 Aug;73(35):265–9. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/230557/WER7335\\_265-269.PDF?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/230557/WER7335_265-269.PDF?sequence=1&isAllowed=y)
12. Organisation mondiale de la Santé (OMS). La diversité génétique des virus rougeoleux de type sauvage et la base de données MeaNS (Measles Nucleotide Surveillance). *Wkly Epidemiol Rec* 2015 Jul;90(30):373–80. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/242393/WER9030\\_373-380.PDF?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/242393/WER9030_373-380.PDF?sequence=1&isAllowed=y)
13. Rota PA, Brown K, Mankertz A, Santibanez S, Shulga S, Muller CP, Hübschen JM, Siqueira M, Beirnes J, Ahmed H, Triki H, Al-Busaidy S, Dosseh A, Byabamazima C, Smit S, Akoua-Koffi C, Bwogi J, Bukonya H, Wairagkar N, Ramamurty N, Incomserb P, Pattamadilok S, Jee Y, Lim W, Xu W, Komase K, Takeda M, Tran T, Castillo-Solorzano C, Chenoweth P, Brown D, Mulders MN, Bellini WJ, Featherstone D. Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology. *J Infect Dis* 2011 Jul;204 Suppl 1:S514–23. DOI PubMed
14. Groupe de travail pour l'élimination de la rougeole et de la rubéole (GTERR), Santé Canada, Agence santé publique du Canada. Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des éclosons de rougeole au Canada: Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) Groupe de travail pour l'élimination de la rougeole et de la rubéole (GTERR). Relevé des maladies transmissibles au Canada;39(ACS-3):1–58. DOI
15. Vaccin contre la rougeole : Guide canadien d'immunisation : Tableau 1: Critères d'immunité contre la rougeole. Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada; 2018. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-12-vaccin-rougeole.html>
16. Immunisation des voyageurs: Guide canadien d'immunisation. Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada; 2017. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-9-immunization-travellers.html>
17. The United States Centre for Disease Control and Prevention. Measles (Rubeola): measles cases and outbreaks. Atlanta (GA): U.S. Department of Health & Human Services; 2019. <https://www.cdc.gov/measles/cases-outbreaks.html>





# Facteurs de risque associés à la tuberculose pharmacorésistante dans un centre de référence situé à Toronto (Ontario) au Canada : 2010 à 2016

Takashi Hirama<sup>1,2,3,4\*</sup>, Natasha Sabur<sup>2</sup>, Peter Derkach<sup>2</sup>, Jane McNamee<sup>2</sup>, Howard Song<sup>2</sup>, Theodore Marras<sup>1,3</sup>, Sarah Brode<sup>1,2,3</sup>

## Résumé

**Contexte :** La tuberculose (TB) pharmacorésistante représente une menace majeure pour la santé publique dans le monde. Cependant, aucune étude ne s'est intéressée aux facteurs de risque associés à la pharmacorésistance en Ontario, une province où les immigrants présentent un profil caractéristique. Nous avons évalué les facteurs de risque démographiques et cliniques associés à la TB pharmacorésistante chez les patients traités au Centre de santé West Park situé à Toronto, en Ontario (Canada).

**Méthodes :** Tous les patients chez qui l'on a diagnostiqué la TB et qui ont été traités au Centre de santé West Park entre janvier 2010 et décembre 2016 ont été pris en compte dans cette étude de cohorte rétrospective. Les caractéristiques des patients atteints d'une TB monorésistante à l'isoniazide (R-INH) et d'une TB multirésistante (MR) ont été comparées à celles des patients atteints d'une TB pharmacosensible à l'aide d'une régression logistique bivariée et multivariée.

**Résultats :** Les facteurs de risque associés à la TB R-INH étaient l'appartenance à un groupe d'âge plus jeune (moins de 35 ans), l'existence d'antécédents de traitement de la TB, l'absence de diabète et la naissance dans un pays situé ailleurs qu'en Asie du Sud-Est, mais seuls les deux derniers facteurs étaient significatifs dans l'analyse multivariée. En revanche, nous avons constaté que l'appartenance à une génération plus jeune (moins de 65 ans), la naissance dans la région européenne, l'arrivée récente au Canada (moins de 120 mois), l'existence d'antécédents de traitement et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) étaient associés à la TB-MR et que, parmi ces facteurs, l'appartenance à un groupe d'âge plus jeune (moins de 35 ans), l'immigration plus récente (moins de 24 mois), l'existence d'antécédents de traitement et l'infection par le VIH étaient significatifs dans l'analyse multivariée.

**Conclusion :** Ces résultats pourraient être utiles aux cliniciens de la province spécialisés dans la tuberculose, car ils contribuent à éclairer l'antibiothérapie empirique qu'ils prescrivent dans l'attente des résultats de l'épreuve de sensibilité phénotypique aux médicaments, et à faciliter la prise d'une décision quant à la nécessité de demander ou non une épreuve moléculaire rapide de sensibilité aux médicaments.

**Citation proposée :** Hirama T, Sabur NF, Derkach P, McNamee J, Song H, Marras TK, Brode SK. Facteurs de risque associés à la tuberculose pharmacorésistante dans un centre de référence situé à Toronto (Ontario) au Canada : 2010 à 2016. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2020;46(4):95–103.

<https://doi.org/10.14745/ccdr.v46i04a05f>

**Mots-clés :** tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, épreuve de sensibilité aux médicaments, résistant à l'isoniazide, multirésistant

## Introduction

La tuberculose (TB) pharmacorésistante représente une menace majeure pour la santé publique dans le monde. Les deux formes de TB pharmacorésistante les plus courantes et les plus

importantes sur le plan clinique sont la TB monorésistante à l'isoniazide (R-INH) (résistante à l'INH) et la TB multirésistante (MR) (résistante à au moins l'INH et la rifampicine, RMP) (1,2).

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



## Affiliations

<sup>1</sup> Division de pneumologie, Département de médecine, Université de Toronto, Toronto, ON

<sup>2</sup> Département de pneumologie, Centre de santé West Park, Toronto, ON

<sup>3</sup> Division de pneumologie, Département de médecine, Hôpital Toronto Western, Toronto, ON

<sup>4</sup> Département de chirurgie thoracique, Institut du développement, du vieillissement et du cancer, Université Tohoku, Sendai, Miyagi, Japon

\*Correspondance : [thirama@icloud.com](mailto:thirama@icloud.com)



La pharmacorésistance est déterminée à l'aide de méthodes génotypiques ou d'une épreuve de sensibilité phénotypique aux médicaments (ESM) par culture cellulaire, cette dernière étant considérée comme la norme par excellence (3). La détermination de la pharmacorésistance est essentielle pour éclairer le choix de médicaments antimycobactériens adaptés et pour prévenir tout accroissement de la pharmacorésistance. Cependant, il peut s'écouler plusieurs semaines avant que l'ESM phénotypique ne livre ses résultats, et tous les milieux cliniques n'effectuent pas systématiquement d'ESM moléculaire rapide. C'est pourquoi les cliniciens préfèrent généralement engager un traitement empirique contre la TB avant que les résultats de l'ESM phénotypique ne soient disponibles. Ils peuvent également, en fonction des facteurs de risque du patient en matière de pharmacorésistance, élargir le traitement empirique initial ou demander une ESM moléculaire rapide.

Peu d'études ont décrit les facteurs de risque associés à la pharmacorésistance au Canada. En Colombie-Britannique, de 1990 à 2001, l'âge, la naissance à l'étranger, l'origine ethnique, l'existence d'antécédents de traitement, la réalisation du diagnostic en dehors du Canada et certaines régions du pays de naissance étaient des facteurs associés à la pharmacorésistance (4). En Alberta, de 1982 à 2011, l'âge (moins de 65 ans), l'existence d'antécédents de traitement, l'arrivée au Canada entre 2002 et 2011 et l'émigration récente en provenance des Philippines et du Vietnam étaient des facteurs de risque associés à la TB-MR chez les personnes nées à l'étranger (5). Selon une étude de surveillance nationale, entre 1997 et 2008, l'âge, la naissance à l'étranger, l'existence d'antécédents de traitement et certaines régions épidémiologiques de naissance définies par l'Organisation mondiale de la santé étaient des facteurs associés à la pharmacorésistance à l'échelle nationale (1). Cependant, aucune étude ne s'est intéressée aux facteurs de risque associés à la pharmacorésistance en Ontario, une province où les immigrants présentent un profil caractéristique (6) et où le fardeau imputable aux cas de TB pharmacorésistante est le plus lourd au Canada (7,8). Il convient également de recueillir un plus grand nombre de données contemporaines, car les facteurs de risque peuvent varier à mesure que les tendances d'immigration changent et que les taux de TB pharmacorésistante, notamment la TB-MR, évoluent dans le monde entier.

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer les facteurs de risque démographiques et cliniques potentiellement associés à la TB pharmacorésistante chez les patients traités au Centre de santé West Park (CSWP) et de comparer les facteurs de risque associés à la TB R-INH à ceux associés à la TB-MR. Par ailleurs, les patients tuberculeux participant à l'étude ont été évalués conformément aux dernières lignes directrices de l'American Thoracic Society, de l'Infectious Diseases Society of America et des Centers for Disease Control and Prevention (ATS/IDSA/CDC) (3). Celles-ci recommandent que des analyses moléculaires rapides visant à déterminer la résistance à la RMP avec ou sans la résistance à l'INH soient menées chez les sous-groupes

de patients suivants : 1) patients ayant des antécédents de traitement; 2) patients nés ou ayant vécu pendant un an ou plus dans un pays dont l'incidence de TB est égale ou supérieure à 20 cas pour 100 000 personnes ou dont la prévalence de la MR primaire est égale ou supérieure à 2 %; 3) patients entrés en contact avec une personne atteinte de TB-MR; et 4) patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

## Méthodes

Situé à Toronto, en Ontario, le CSWP est un centre de référence pour la prise en charge de la TB pharmacorésistante, et traite la majorité des cas de TB-MR de la province (84 % entre 2000 et 2011) (9). Tous les patients chez qui on a diagnostiqué la TB et qui ont été traités au CSWP entre janvier 2010 et décembre 2016 ont été pris en compte dans cette étude de cohorte rétrospective. L'examen des dossiers médicaux a permis de répertorier les patients à inclure dans l'étude ainsi qu'à extraire leurs caractéristiques démographiques et cliniques. Le protocole d'étude a été validé par le Comité conjoint d'éthique de la recherche Bridgepoint/West Park. Au regard du caractère rétrospectif de l'étude, l'obligation d'obtenir le consentement éclairé des patients a été levée.

Au cours de la période d'étude, toutes les épreuves de sensibilité aux médicaments ont été systématiquement effectuées au Laboratoire de tuberculose et de mycobactériologie de Santé publique Ontario (Toronto, Ontario). L'ESM a été réalisée selon les normes d'essai et les méthodes recommandées (le cas échéant) par le Clinical Laboratory Standards Institute, à l'aide d'un bouillon radiométrique [BACTEC 460; Becton, Dickinson et Co., Franklin Lakes, New Jersey, États-Unis (É.-U.)] jusqu'au 1er octobre 2010, et un bouillon non radiométrique (MGIT 960; Becton, Dickinson et Co.) par la suite (10,11). La première culture du complexe *Mycobacterium tuberculosis* isolé auprès d'un patient a été systématiquement soumise à une épreuve de sensibilité aux quatre médicaments de première intention : INH, RMP, éthambutol et pyrazinamide. Les isolats capables de résister à l'INH à 0,1 mg/l étaient considérés comme « résistants » dans le cadre de cette étude, mais ont également été évalués à 0,4 mg/l et soumis à des essais associés à la moxifloxacine. Tout isolat qui s'est révélé résistant à la RMP ou à l'un des deux médicaments de première intention a été soumis à une ESM aux médicaments de deuxième intention. L'épreuve de sensibilité aux médicaments de deuxième intention énumérés ci-après a été réalisée au cours de la période d'étude : rifabutine, amikacine, streptomycine, kanamycine, capréomycine, ofloxacine, éthionamide et acide para-aminosalicylique. L'ESM relative à la clofazimine a été effectuée jusqu'au 1er octobre 2010, et l'ESM relative à la moxifloxacine a commencé le 1er octobre 2010.

Les caractéristiques des patients atteints d'une TB R-INH et d'une TB-MR ont été comparées avec celles des patients atteints d'une TB pharmacosensible (PS) (c'est-à-dire sensible aux quatre médicaments de première intention), à l'aide de modèles



de régression logistique bivariée et multivariée. Les analyses statistiques ont été réalisées avec GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software; La Jolla, Californie, É.-U.), StatPlus:macLE (AnalystSoft; Walnut, Californie, É.-U.) et Jamovi (version 0.9 récupérée depuis <https://www.jamovi.org>). Dans les analyses bivariées, de nombreuses caractéristiques démographiques (âge, sexe, région du pays de naissance et temps écoulé depuis l'arrivée au Canada) et cliniques (facteurs de risque connus associés à la TB, localisation de la tuberculose et résultats microbiologiques) ont été analysées en vue de préciser leur éventuelle association avec la TB pharmacorésistante, un lien qui devra être étudié de manière plus approfondie. Les variables dont la valeur de *p* est inférieure à 0,05 dans l'analyse bivariée, et les variables *a priori* considérées comme importantes sur le plan clinique (âge, sexe, région du pays de naissance, temps passé depuis l'arrivée au Canada et existence d'antécédents de traitement de la TB) ont été sélectionnées en vue de leur inclusion dans les modèles multivariés. Les modèles multivariés étaient limités aux patients nés à l'étranger de manière à ce que l'association entre le temps passé au Canada et la pharmacorésistance puisse être étudiée avec précision. Les patients ont également été répartis en groupes légèrement différents par l'ESM (pharmacosensibles, pharmacorésistance non multirésistante et MR/résistance à la RMP) pour évaluer les dernières recommandations des organismes ATS/IDSA/CDC concernant la réalisation d'une ESM moléculaire rapide relative à la rifampicine (3).

## Résultats

Entre 2010 et 2016, 485 patients atteints d'une TB active ont été traités au CSWP, soit 11,1 % des 4 384 personnes traitées au total en Ontario (12). Parmi les patients du CSWP, les résultats de l'ESM étaient disponibles pour 82,9 % d'entre eux ( $n = 402/485$ ) (**tableau 1**). Pour les 83 autres patients (17,1 %), l'ESM phénotypique n'a pas pu être effectué en Ontario (en raison de l'absence de confirmation de culture ou d'un diagnostic établi en dehors de l'Ontario). Ces patients ont donc dû être exclus des prochaines analyses des facteurs de risque. Les souches tuberculeuses sensibles aux quatre médicaments de première intention représentaient 76,1 % ( $n = 306/402$ ), les souches R-INH représentaient 10,9 % ( $n = 44/402$ ) et les souches résistantes à l'INH, à la RMP et à d'autres médicaments (MR) représentaient 11,4 % ( $n = 46/402$ ). Seuls quatre patients présentaient une monorésistance à des médicaments autres que l'INH (un à la RMP et trois à la PZA), deux présentaient une polyrésistance aux médicaments de première intention (mais pas de MR), et six patients ont été exclus des analyses de facteurs de risque. La TB ultrarésistante (MR caractérisée par une résistance supplémentaire à une fluoroquinolone et une préparation injectable de deuxième intention) était également rare, avec 1 % ( $n = 4/402$ ).

Les patients tuberculeux ont été répartis en trois groupes en fonction des résultats de l'ESM : TB-PS ( $n = 306$ ), R-INH ( $n = 44$ )

**Tableau 1 : Résultats de l'épreuve de sensibilité phénotypique aux médicaments chez les patients participants à l'étude**

Sensibilité aux médicaments	n/N	%
Épreuve de sensibilité aux médicaments de première intention ( $n = 402$ avec ESM disponible)		
Sensibilité aux quatre médicaments de première intention	306/402	76,1
Monorésistance à l'INH	44/402	10,9
Monorésistance à la RMP	1/402	0,2
Monorésistance à l'EMB	0/402	0,0
Monorésistance à la PZA	3/402	0,7
Polyrésistance aux médicaments de première intention	2/402	0,5
Multirésistance (INH et RMP)	46/402	11,4
Ultrarésistance	4/402	1,0
Toute résistance à l'INH	92/402	22,9
Toute résistance à la RMP	47/402	11,7
Toute résistance à l'EMB	21/402	5,2
Toute résistance à la PZA	24/402	6,0
Épreuve de sensibilité aux médicaments de deuxième intention ( $n = 46$ avec TB-MR)		
Toute résistance à l'EMB	20/46	43,5
Toute résistance à la PZA	20/46	43,5
Toute résistance à la RFB	41/46	89,1
Toute résistance à l'AMK	3/45	6,7
Toute résistance à la SM	29/46	63,0
Toute résistance à la KM	6/41	14,6
Toute résistance à la CM	6/46	13,0
Toute résistance à la MFX	5/41	12,2
Toute résistance à l'OFX	8/46	17,4
Toute résistance à l'ETA	13/46	28,3
Toute résistance au PAS	5/46	10,9
Toute résistance au LZD	0/41	0,0
Toute résistance à la CLO	0/5	0,0

Abréviations : AMK, amikacine; CLO, clofazimine; CM, capréomycine; EMB, éthambutol; ESM, épreuve de sensibilité aux médicaments; ETA, éthionamide; INH, isoniazide; KM, kanamycine; LZD, linézolide; MR, multirésistant; MFX, moxifloxacine; OFX, ofloxacine; PAS, acide para-aminosalicylique; PZA, pyrazinamide; RFB, rifabutine; SM, streptomycine; TB, tuberculose

et MR ( $n = 46$ ). Leurs caractéristiques démographiques sont présentées au **tableau 2** et leurs caractéristiques cliniques au **tableau 3**. Par rapport aux patients atteints d'une TB-PS (**tableau 2**), dans les analyses non rajustées, les patients atteints d'une TB R-INH étaient beaucoup plus jeunes (rapport de cotes [RC] pour les personnes de moins de 35 ans = 2,58, IC de 95 % allant de 1,06 à 6,30), pour un âge de référence supérieur à 65 ans, et moins susceptibles d'être nés en Asie du Sud-Est (RC de 0,157, IC de 95 % allant de 0,03 à 0,91). Les patients atteints d'une TB R-INH (**tableau 3**) étaient également plus susceptibles de présenter des antécédents de traitement (RC de



Tableau 2 : Caractéristiques démographiques des patients tuberculeux participant à l'étude

Caractéristiques démographiques	Tous les patients tuberculeux		TB-PS		TB R-INH		TB R-INH ou TB-PS			TB-MR		TB-MR ou TB-PS		
	(n = 485)	%	(n = 306)	%	(n = 44)	%	RC	(IC de 95 %)	Valeur de p	(n = 46)	%	RC	(IC de 95 %)	Valeur de p
<b>Âge, en années</b>														
Moins de 35 ans	146	30,1	79	25,8	17	38,6	2,58	(1,06 à 6,30)	0,037	25	54,3	15,1	(3,49 à 66,11)	0,01
35 à 65 ans	212	43,7	131	42,8	19	43,2	1,74	(0,73 à 4,14)	0,210	19	41,3	6,96	(1,58 à 30,6)	< 0,001
Plus de 65 ans	127	26,2	96	31,4	8	18,2	1,0	référence <sup>a</sup>	S/O	2	4,3	1,0	référence <sup>a</sup>	S/O
<b>Genre</b>														
Sexe, femme	215	44,3	120	39,2	24	54,5	1,86	(0,99 à 3,51)	0,056	24	52,2	1,69	(0,91 à 3,15)	0,098
<b>Pays de naissance</b>														
Né à l'étranger	450	92,8	280	91,5	40	90,9	0,93	(0,31 à 2,80)	0,895	45	97,8	4,18	(0,56 à 31,53)	0,166
Né au Canada	35	7,2	26	8,5	4	9,1	1,0	référence <sup>a</sup>	S/O	1	2,2	1,0	référence <sup>a</sup>	S/O
<b>Région du pays de naissance définie par l'OMS</b>														
Région africaine	43	8,9	27	8,8	3	6,8	0,72	(0,15 à 3,54)	0,688	2	4,3	1,92	(0,16 à 22,5)	0,602
Région des Amériques <sup>b</sup>	27	5,6	18	5,9	3	6,8	1,08	(0,22 à 5,44)	0,923	0	0,0	S/O	référence <sup>a</sup>	S/O
Région de la Méditerranée orientale	49	10,1	29	9,5	5	11,4	1,12	(0,27 à 4,62)	0,875	2	4,3	1,79	(0,15 à 20,9)	0,641
Région européenne	21	4,3	10	3,3	0	0,0	1,0	référence <sup>a</sup>	S/O	6	13,0	15,6	(1,66 à 146,4)	0,016
Région de l'Asie du Sud-Est	124	25,6	83	27,1	2	4,5	0,157	(0,03 à 0,91)	0,038	14	30,4	4,38	(0,55 à 34,9)	0,163
Région du Pacifique occidental	186	38,4	113	36,9	27	61,4	1,55	(0,50 à 4,82)	0,446	21	45,7	4,83	(0,62 à 37,5)	0,132
Canada	35	7,2	26	8,5	4	9,1	1,0	référence <sup>a</sup>	S/O	1	2,2	1,0	référence <sup>a</sup>	S/O
<b>Nombre de mois passés entre l'arrivée et le diagnostic de TB<sup>c</sup></b>														
Moins de 24 mois	93	19,2	45	14,7	6	13,6	1,13	(0,42 à 3,01)	0,813	18	39,1	7,60	(3,09 à 18,6)	< 0,001
24 à 120 mois	141	29,0	80	26,1	16	36,4	1,69	(0,82 à 3,50)	0,157	19	41,3	4,51	(1,89 à 10,7)	< 0,001
Plus de 120 mois	213	43,9	152	49,7	18	40,9	1,0	référence <sup>a</sup>	S/O	8	17,4	1,0	référence <sup>a</sup>	S/O

Abréviations : MR, multirésistant; OMS, Organisation mondiale de la santé; PS, pharmacosensible; R-INH, monorésistant à l'isoniazide; S/O, sans objet; TB, tuberculose

<sup>a</sup> « Référence » s'entend du groupe de contrôle auquel tous les autres groupes sont comparés

<sup>b</sup> À l'exception du Canada

<sup>c</sup> Patients nés à l'étranger uniquement; date d'arrivée manquante pour trois patients



Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patients tuberculeux participant à l'étude

Caractéristiques cliniques	Tous les patients tuberculeux		TB-PS		TB R-INH		TB R-INH ou TB-PS			TB-MR		TB-MR ou TB-PS		
	(n = 485)	%	(n = 306)	%	(n = 44)	%	RC	(IC de 95 %)	Valeur de p	(n = 46)	%	RC	(IC de 95 %)	Valeur de p
Facteur de risque associé à la TB														
Existence d'antécédents de traitement de la TB	70	14,4	26	8,5	8	18,2	2,39	(1,01 à 5,68)	0,048	16	34,8	5,74	(2,77 à 11,89)	< 0,001
Antécédents de contacts avec une personne atteinte de TB	102	21,0	64	20,9	7	15,9	0,72	(0,31 à 1,6)	0,442	9	19,6	0,92	(0,42 à 2,0)	0,833
Antécédents de contacts avec une personne atteinte ou soupçonnée d'être atteinte de TB pharmacorésistante	4	0,8	1	0,3	1	2,3	7,09	(0,44 à 115,5)	0,169	1	2,2	6,77	(0,41 à 111,2)	0,179
Voyage vers une région où l'incidence est élevée	165	34,0	105	34,3	13	29,5	0,80	(0,40 à 1,60)	0,532	14	30,4	0,84	(0,42 à 1,63)	0,604
Séjour dans un camp de réfugiés	26	5,4	19	6,2	0	0,0	S/O	S/O	S/O	2	4,3	0,65	(0,14 à 2,87)	0,57
Sans-abri ou incarcéré	44	9,1	33	10,8	3	6,8	0,61	(0,18 à 2,96)	0,422	2	4,3	0,37	(0,08 à 1,62)	0,19
Consommation de drogues illicites	31	6,4	22	7,2	6	13,6	2,04	(0,78 à 5,35)	0,148	1	2,2	0,28	(0,03 à 2,18)	0,287
Consommation régulière d'alcool	172	35,5	117	38,2	13	29,5	0,68	(0,34 à 1,35)	0,267	17	37,0	0,95	(0,49 à 1,79)	0,868
Consommation de tabac (actuelle ou antérieure)	145	29,9	98	32,0	15	34,1	1,10	(0,56 à 2,14)	0,784	16	34,8	1,13	(0,58 à 2,17)	0,71
Malignité active	21	4,3	12	3,9	1	2,3	0,57	(0,07 à 4,50)	0,593	3	6,5	1,71	(0,46 à 6,30)	0,421
Traitement immunosuppresseur	14	2,9	9	2,9	1	2,3	0,77	(0,95 à 6,21)	0,804	2	4,3	1,5	(0,031 à 7,17)	0,611
Diabète	85	17,5	67	21,9	3	6,8	0,26	(0,08 à 0,87)	0,029	8	17,4	0,75	(0,33 à 1,68)	0,488
Infection au VIH	10	2,1	6	2,0	0	0,0	S/O	S/O	S/O	3	6,5	4,76	(1,29 à 17,5)	0,019
Répartition des TB														
TB pulmonaire uniquement	280	57,7	176	57,5	28	63,6	1,29	(0,67 à 2,49)	0,442	34	73,9	2,09	(1,04 à 4,19)	0,038
TB pulmonaire et extrapulmonaire	103	21,2	75	24,5	11	25,0	1,02	(0,49 à 2,13)	0,944	5	10,9	0,37	(0,14 à 0,98)	0,047
TB extrapulmonaire uniquement	102	21,0	55	18,0	5	11,4	0,59	(0,22 à 1,55)	0,282	7	15,2	0,82	(0,34 à 1,92)	0,648
Caverne détectée par radiographie thoracique	98	20,2	72	23,5	9	20,5	0,84	(0,38 à 1,82)	0,651	9	19,6	0,79	(0,36 à 1,71)	0,552
Analyse des bacilles acidorésistants														
Frottis positif aux bacilles acidorésistants dans le crachat	191	39,4	155	50,7	25	56,8	1,60	(0,80 à 3,20)	0,179	17	37,0	0,57	(0,29 à 1,08)	0,089

Abréviations : ESM, épreuve de sensibilité aux médicaments; INH, isoniazide; MR, multirésistant; OMS, Organisation mondiale de la santé; S/O, sans objet



2,39, IC de 95 % allant de 1,01 à 5,68), et moins susceptibles de souffrir de diabète (RC de 0,26, IC de 95 % allant de 0,08 à 0,87) dans les analyses non rajustées. Par rapport aux patients atteints d'une TB-PS, dans les analyses non rajustées, les patients atteints d'une TB-MR (tableau 2) étaient considérablement plus jeunes (moins de 35 ans, RC de 15,2, IC de 95 % allant de 3,49 à 66,1), plus susceptibles d'être nés en Europe (RC de 15,6, IC de 95 % allant de 1,66 à 146,4) et affichaient une durée beaucoup plus courte entre leur arrivée au Canada et le diagnostic de la TB. Ces patients (tableau 3) étaient plus susceptibles de présenter des antécédents de traitement (RC de 5,74, IC de 95 % allant de 2,77 à 11,9), plus susceptibles d'être infectés par le VIH (RC de 4,76, IC de 95 % allant de 1,29 à 17,5), plus susceptibles de n'être touchés que par une TB pulmonaire, et moins susceptibles d'être atteints d'une TB pulmonaire et extrapulmonaire.

Dans l'analyse multivariée limitée aux patients nés à l'étranger (tableau 4), les patients atteints de TB R-INH étaient moins susceptibles d'être originaires de l'Asie du Sud-Est que les patients atteints de TB-PS (RC de 0,10, IC de 95 % allant de 0,01 à 0,73). Ils étaient également moins susceptibles d'être diabétiques (RC de 0,18, IC de 95 % allant de 0,04 à 0,81). Les facteurs de risque associés à la TB-MR dans l'analyse multivariée limitée aux patients nés à l'étranger étaient l'appartenance à un groupe d'âge plus jeune (moins de 35 ans) (RC de 8,11, IC de 95 % allant de 1,43 à 45,7), l'établissement d'un diagnostic de TB moins de 24 mois après l'arrivée au Canada (RC de 4,11, IC de 95 % allant de 1,21 à 13,9), l'existence d'antécédents de traitement de la TB (RC de 3,78, IC de 95 % allant de 1,58 à 9,05) et l'infection par le VIH (RC de 10,95, IC de 95 % allant de 1,90 à 62,9).

**Tableau 4 : Facteurs de risque associés à la tuberculose monorésistante à l'isoniazide et à la tuberculose multirésistante chez les patients nés à l'étranger traités au Centre de santé West Park**

Facteurs de risque	TB R-INH ou TB-PS			TB-MR ou TB-PS		
	RC	(IC de 95 %)	Valeur de p	RC	(IC de 95 %)	Valeur de p
<b>Âge, en années</b>						
Moins de 35 ans	1,69	(0,54 à 5,26)	0,365	8,11	(1,43 à 45,7)	0,018
35 à 65 ans	1,16	(0,44 à 3,06)	0,76	4,84	(0,94 à 24,7)	0,058
Plus de 65 ans	1,0	référence <sup>a</sup>	S/O	1,0	référence <sup>a</sup>	S/O
<b>Genre</b>						
Sexe, femme	1,36	(0,65 à 2,88)	0,408	1,57	(0,71 à 3,47)	0,265
<b>Région du pays de naissance définie par l'OMS</b>						
Région africaine	0,46	(0,08 à 2,64)	0,384	0,45	(0,05 à 3,86)	0,468
Région des Amériques	1,0	référence <sup>a</sup>	S/O	S/O	S/O	S/O
Région de la Méditerranée orientale <sup>b</sup>	0,90	(0,17 à 4,81)	0,909	1,0	référence <sup>a</sup>	S/O
Région européenne	S/O	S/O	S/O	4,29	(0,54 à 33,7)	0,166
Région de l'Asie du Sud-Est	0,10	(0,01 à 0,73)	0,023	1,31	(0,25 à 6,95)	0,744
Région du Pacifique occidental	1,50	(0,38 à 5,83)	0,558	1,97	(0,38 à 10,2)	0,415
<b>Nombre médian de mois passés entre l'arrivée et le diagnostic de TB<sup>c</sup></b>						
Moins de 24 mois	1,10	(0,34 à 3,52)	0,861	4,11	(1,21 à 13,9)	0,023
24 à 120 mois	1,26	(0,53 à 3,0)	0,588	2,48	(0,83 à 7,35)	0,101
Plus de 120 mois	1,0	référence <sup>a</sup>	S/O	1,0	référence <sup>a</sup>	S/O
<b>Facteur de risque associé à la TB</b>						
Existence d'antécédents de traitement de la TB	2,21	(0,73 à 6,15)	0,163	3,78	(1,58 à 9,05)	0,003
Diabète	0,18	(0,04 à 0,81)	0,026	S/O	S/O	S/O
Infection au VIH	S/O	S/O	S/O	10,95	(1,90 à 62,9)	0,007
<b>Répartition des TB</b>						
TB pulmonaire uniquement	S/O	S/O	S/O	2,76	(0,92 à 8,19)	0,067
TB pulmonaire et extrapulmonaire	S/O	S/O	S/O	0,70	(0,17 à 2,77)	0,617

Abréviations : MR, multirésistant; OMS, Organisation mondiale de la santé; PS, pharmacosensible; R-INH, monorésistant à l'isoniazide; S/O, sans objet; TB, tuberculose; VIH, virus de l'immunodéficience humaine

<sup>a</sup> « Référence » s'entend du groupe de contrôle auquel tous les autres groupes sont comparés

<sup>b</sup> Le groupe de référence utilisé dans cette analyse était les patients originaires de la région de la Méditerranée orientale, car la région des Amériques ne comptait aucun patient atteint de la TB-MR

<sup>c</sup> La date d'arrivée est manquante pour trois patients



Dans notre évaluation des recommandations présentées en 2017 par les organismes ATS/IDSA/CDC concernant la réalisation d'une ESM moléculaire rapide relative à la rifampicine, nous avons constaté que les patients qui présentaient une multirésistance ou une résistance à la RMP étaient largement plus susceptibles d'avoir des antécédents de traitement de la TB (RC de 5,39, IC de 95 % allant de 2,57 à 11,3) et d'être infectés par le VIH (RC de 4,26, IC de 95 % allant de 1,06 à 17,0) que les patients atteints de TB-PS dans l'analyse multivariée (**tableau 5**).

## Discussion

Nous avons recensé sept facteurs de risque associés à la pharmacorésistance chez les patients tuberculeux traités dans notre établissement de Toronto, en Ontario. Pour ce qui est de la TB R-INH, nous avons constaté que l'appartenance à un groupe d'âge jeune (moins de 35 ans), l'existence d'antécédents de traitement de la TB, l'absence de diabète et la naissance dans un pays situé ailleurs qu'en Asie du Sud-Est constituaient des facteurs de risque dans l'analyse bivariée (non rajustée), mais que seuls les deux derniers facteurs étaient déterminants dans l'analyse multivariée. L'existence d'antécédents de traitement de la TB avait déjà été signalée comme étant un facteur de risque associé à la TB R-INH, même après ajustement des variables confusionnelles (13). C'est avec une certaine surprise que nous avons mis en évidence un lien significatif entre le diabète et la TB R-INH dans notre analyse bivariée et multivariée, le premier semblant jouer un rôle « protecteur » contre la dernière. La plupart des études précédentes n'ont pas pris en compte le diabète dans l'évaluation des facteurs de risque associés à la pharmacorésistance, et une étude menée en Colombie-Britannique n'a établi aucune corrélation entre ces deux variables (4). Par ailleurs, certains rapports, notamment une méta-analyse récente, ont fait état d'une corrélation positive

entre le diabète et la TB-MR (14). Étant donné qu'aucune étude n'a démontré de corrélation négative entre la TB R-INH et le diabète, et que ce constat ne repose sur aucune explication biologique plausible, nous croyons que cette corrélation pourrait être fautive. Bien que nous ayons tenu compte de l'âge dans notre modèle multivarié, il se peut que ce facteur ait induit une confusion résiduelle, car la TB R-INH était plus courante chez les patients plus jeunes, chez qui la prévalence du diabète est généralement moins élevée. Il se peut également que cette corrélation ait été découverte par hasard, et qu'elle soit liée à des comparaisons multiples; elle mérite de faire l'objet d'études complémentaires. Il est intéressant de noter que la naissance à l'étranger (RC de 0,93, IC de 95 % allant de 0,31 à 2,80) n'était pas associée à la TB R-INH dans la population étudiée. Même si d'autres études nord-américaines ont constaté que la naissance à l'étranger était un facteur de risque associé à la TB R-INH ou la TB monorésistante (1,4,13), seule une de ces études a été soumise à un ajustement des variables confusionnelles et aucune corrélation n'a été établie (13).

Nous avons mis en évidence, dans la population étudiée, plusieurs facteurs de risque associés à la TB-MR qui avaient déjà été décrits en Amérique du Nord, notamment l'appartenance à une génération plus jeune, l'existence d'antécédents de traitement (5), l'arrivée plus récente au Canada (1) et l'infection au VIH. L'infection au VIH prêche à controverse; une méta-analyse a montré que la plupart des études nord-américaines faisaient état d'une corrélation. Aucune corrélation significative avec la TB-MR n'a cependant été démontrée après avoir pris en compte les études réalisées dans toutes les régions du monde; une corrélation avec la TB-MR primaire a toutefois été observée (15). Dans l'analyse bivariée, nous avons également constaté que les patients atteints d'une TB pulmonaire uniquement étaient plus susceptibles de présenter une TB-MR, contrairement aux patients atteints d'une TB pulmonaire et extrapulmonaire. Il est possible

**Tableau 5 : Critères recommandés par l'ATS dans ses lignes directrices 2017 concernant la réalisation d'une épreuve de sensibilité moléculaire rapide relative à la rifampicine<sup>a</sup>**

Critères	Tous les patients tuberculeux <sup>b</sup>		TB-PS		TB non MR/ pharmacorésistante à la RMP		TB-MR/R à la RMP		TB-MR/R à la RMP ou TB-PS			TB-MR/R à la RMP ou TB non MR/pharmacorésistante à la RMP		
	(n = 485)	%	(n = 306)	%	(n = 49)	%	(n = 47)	%	RC	(IC de 95 %)	Valeur de p	RC	(IC de 95 %)	Valeur de p
Existence d'antécédents de traitement de la TB	70	14,4	26	8,5	9	18,4	16	34,0	5,39	(2,57 à 11,3)	< 0,001	2,21	(0,83 à 5,90)	0,112
Naissance ou résidence pendant moins d'un an dans un pays à risque élevé	428	88,2	264	86,3	43	87,8	45	95,7	2,72	(0,62 à 11,2)	0,184	3,02	(0,56 à 16,2)	0,197
Contact avec une personne atteinte de TB-MR	4	0,8	1	0,3	2	4,1	1	2,1	9,04	(0,54 à 148,7)	0,123	0,46	(0,03 à 5,60)	0,548
Infection au VIH	10	2,1	6	2,0	0	0,0	4	8,5	4,26	(1,06 à 17,0)	0,04	S/O	S/O	S/O

Abréviations : ATS, American Thoracic Society; MR, multirésistant; PS, pharmacosensible; R, résistance; RMP, rifampicine; S/O, sans objet; TB, tuberculose; VIH, virus de l'immunodéficience humaine  
<sup>a</sup> Épreuve de sensibilité moléculaire rapide à la rifampicine par profils de pharmacorésistance (A) et par analyses multivariées visant à comparer la TB-MR/R à la RMP avec la TB pharmacosensible (B) et la TB non MR/pharmacorésistante à la RMP (C)

<sup>b</sup> Incidence de la TB supérieure ou égale à 20 cas pour 100 000 personnes ou prévalence de la MR primaire égale ou supérieure à 2 %



que la répartition des TB ait été faussée par la date à laquelle leur diagnostic a été réalisé, car les patients atteints d'une TB-MR étaient plus susceptibles d'être arrivés récemment au Canada et, par conséquent, leur maladie pouvait se trouver à un stade moins avancé. En effet, la proportion globale de l'affection pulmonaire (pulmonaire et pulmonaire et extrapulmonaire) était similaire entre les catégories de l'ESM (82,0 % (n = 251/306) pour la TB-PS; 88,6 % (n = 39/44) pour la TB R-INH; 84,8 % (n = 39/46) pour la TB-MR).

Concernant les régions de naissance, aucune corrélation significative n'est ressortie de l'analyse multivariée, mais la naissance en Europe (RC de 15,6 %, IC de 95 % allant de 1,66 à 146,4) était un facteur de risque associé à la TB-MR dans l'analyse bivariée, et l'absence de signification dans l'analyse multivariée de notre étude pourrait s'expliquer par le faible nombre de cas analysés.

Vu le nombre croissant d'immigrants au Canada (5,5 millions en 2000 à 7,9 millions en 2017) (16,17) et l'épidémie de TB pharmacorésistante qui sévit dans le monde, la prévalence de la TB pharmacorésistante pourrait bien s'accroître au Canada (8). L'une des nombreuses difficultés que pose la TB pharmacorésistante dans les pays où le fardeau de la morbidité est faible est l'intervalle entre le moment où la TB est diagnostiquée et le moment où les résultats de l'ESM par culture cellulaire sont connus, ce qui risque d'allonger le temps avant de pouvoir commencer un traitement adapté, d'accroître la morbidité et d'entretenir l'infectiosité. Cependant, dans ces régions, les analyses moléculaires universelles rapides ne sont pas nécessairement rentables et peuvent générer un nombre élevé de faux positifs (18). C'est pourquoi les analyses ciblées, fondées sur les facteurs de risque, sont plus souvent utilisées. Les dernières lignes directrices des organismes ATS/IDSA/CDC relativement au diagnostic de la TB (3) recommandent que des analyses moléculaires rapides visant à déterminer la résistance à la RMP avec ou sans résistance à l'INH soient menées chez les sous-groupes de patients suivants : 1) patients ayant des antécédents de traitement; 2) patients nés ou ayant vécu pendant au moins un an dans un pays dont l'incidence de la TB est égale ou supérieure à 20 cas pour 100 000 personnes, ou dont la prévalence de la MR primaire est égale ou supérieure à 2 %; 3) patients entrés en contact avec une personne atteinte de TB-MR; et 4) patients infectés par le VIH. Nos résultats confirment la nécessité de mettre en œuvre ces lignes directrices en Ontario auprès des sous-groupes de patients (sous-groupes n° 1 et 4).

Bien que nous n'ayons pas observé de corrélation significative entre la résistance à la RMP et les antécédents de contact avec une personne atteinte de TB-MR (sous-groupe de patients n° 3), le RC était élevé et nos chiffres étaient bas, et il semble logique que ces patients puissent présenter des risques et qu'ils fassent, de ce fait, l'objet d'analyses. Nos données soulèvent néanmoins des questions sur les avantages et les coûts potentiels liés à la réalisation d'analyses « ciblées » chez les patients du sous-groupe

n° 2, dans une région comme la nôtre (Toronto, Ontario) où la majorité des patients tuberculeux sont des immigrants. Ce critère pourrait éventuellement être modifié, en Ontario et dans les régions similaires, de manière à ce que seuls les patients originaires d'un pays à risque élevé, jeunes ou ayant récemment immigré soient soumis à des analyses. Il pourrait également être envisagé de procéder à des analyses ciblées auprès des patients originaires de pays associés à un risque très élevé (région européenne).

## Points forts et limites

Vu notre statut de centre de référence pour la prise en charge des cas de TB pharmacorésistante et complexe en Ontario, il n'est guère étonnant que la proportion de cas pharmacorésistants (10,9 % de TB R-INH et 11,4 % de TB-MR) que nous traitons ait été supérieure aux taux provinciaux (8,5 % et 1,4 %) (7) et nationaux (6,2 % et 1,2 %) (18) en 2016. La présence, dans notre centre, d'une population de cas pharmacorésistants supérieure à la moyenne était l'occasion d'étudier en détail les caractéristiques des patients; notre étude s'est toutefois fondée sur un nombre de cas pharmacorésistants relativement faible. De plus, il se peut que nous n'ayons pas été en mesure de déceler de corrélation significative entre certains facteurs de risque réels et la TB pharmacorésistante. Il pourrait en outre y avoir un biais de sélection dans la population de notre étude, car les cas de TB-PS associés à une maladie moins grave ou à des comorbidités limitées étaient peut-être moins susceptibles d'être orientés vers notre centre spécialisé. Une autre limite possible de notre étude est qu'elle est représentative des patients de la région de Toronto (qui regroupe la majorité des cas de TB de la province; 76 % en 2016) (19), et peut ne pas refléter les caractéristiques des patients des autres villes de l'Ontario, sans doute moins susceptibles d'être orientés vers notre établissement. Par ailleurs, nous ne disposons pas de renseignements précis sur tous les pays où une personne a résidé avant de venir au Canada. Enfin, nous avons analysé de nombreuses caractéristiques chez les patients pour établir leurs liens avec la TB pharmacorésistante, et il se peut que les corrélations que nous avons observées soient fausses en raison de comparaisons multiples.

## Conclusion

Nous avons résumé les facteurs de risque associés à la TB R-INH et à la TB-MR chez les patients pris en charge dans notre établissement de Toronto (Ontario). Ces résultats pourraient être utiles aux cliniciens de la province spécialisés dans la tuberculose, car ils contribuent à éclairer l'antibiothérapie empirique initiale qu'ils prescrivent dans l'attente des résultats de l'ESM phénotypique, et à faciliter la prise d'une décision quant à la nécessité de demander ou non une ESM moléculaire rapide. Ces résultats pourraient également servir d'orientation aux décideurs politiques et au personnel de laboratoire concernant l'application ciblée de l'ESM moléculaire dans la province.



## Déclaration des auteurs

T. H. — Collecte de données, analyse statistique, rédaction de la version initiale, révision, édition  
N. S., P. D., J. M. et H. S. — Collecte de données  
T. M. et S. B. — Collecte de données, analyse statistique, rédaction de la version initiale, révision, édition

## Conflit d'intérêts

Aucun.

## Financement

Ces travaux ont été financés en partie par la Fondation médicale Kurozumi, le Laboratoire Tokyo-Hokenkai Byotai-Seiri et la Fondation Takeda pour la science. Cette étude n'a bénéficié d'aucun autre financement externe.

## Références

1. Minion J, Gallant V, Wolfe J, Jamieson F, Long R. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in Canada 1997-2008: demographic and disease characteristics. *PLoS One* 2013;8(1):e53466. [DOI PubMed](#)
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. Geneva (CH): WHO; 2018. <https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23553en/>
3. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, Keane J, Lewinsohn DA, Loeffler AM, Mazurek GH, O'Brien RJ, Pai M, Richeldi L, Salfinger M, Shinnick TM, Sterling TR, Warshauer DM, Woods GL. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/ Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2017 Jan;64(2):111–5. [DOI PubMed](#)
4. Moniruzzaman A, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A population-based study of risk factors for drug-resistant TB in British Columbia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006 Jun;10(6):631–8. [PubMed](#)
5. Long R, Langlois-Klassen D. Increase in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Alberta among foreign-born persons: implications for tuberculosis management. *Can J Public Health* 2013 Jan;104(1):e22–7. [PubMed](#)
6. Statistique Canada Immigration et diversité ethnoculturelle – Faits saillants en tableaux, Recensement de 2016. Ottawa (ON) : Stats Can. <https://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/2016/dp-pd/hlt-fst/imm/index-eng.cfm>
7. Vachon J, Gallant V, Siu W. La tuberculose au Canada, 2016. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2018;44(3/4):85–91. [DOI](#)
8. LaFreniere M, Hussain H, Vachon J. La résistance aux antituberculeux au Canada : 2017. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2018;44(11):330–6. [DOI](#)
9. Brode SK, Varadi R, McNamee J, Malek N, Stewart S, Jamieson FB, Avendano M. Multidrug-resistant tuberculosis: treatment and outcomes of 93 patients. *Can Respir J* 2015 Mar-Apr;22(2):97–102. [DOI PubMed](#)
10. Woods GL. Susceptibility testing for mycobacteria. *Clin Infect Dis* 2000 Nov;31(5):1209–15. [PubMed](#)
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. M24-A2: Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard—Second Edition. Wayne (PA): CLSI; 2011. [https://clsi.org/media/1463/m24a2\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1463/m24a2_sample.pdf)
12. Public Health Ontario. Infectious Disease Trends in Ontario. Toronto (ON): Ontario Agency for Health Protection and Promotion; 2020. <https://www.publichealthontario.ca/data-and-analysis/infectious-disease/reportable-disease-trends-annually#/2>
13. Cattamanchi A, Dantes RB, Metcalfe JZ, Jarlsberg LG, Grinsdale J, Kawamura LM, Osmond D, Hopewell PC, Nahid P. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with isoniazid-monoresistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2009 Jan;48(2):179–85. [DOI PubMed](#)
14. Tegegne BS, Mengesha MM, Teferra AA, Awoke MA, Habtewold TD. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: evidence from a systematic [DOI PubMed](#)
15. Suchindran S, Brouwer ES, Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS One* 2009;4(5):e5561. [DOI PubMed](#)
16. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. 2017 International Migration Report [Highlights]. New York (NY): United Nations; 2017. [https://www.un.org/en/development/desa/population/migration/publications/migrationreport/docs/MigrationReport2017\\_Highlights.pdf](https://www.un.org/en/development/desa/population/migration/publications/migrationreport/docs/MigrationReport2017_Highlights.pdf)
17. Immigration, Réfugiés et Citoyenneté Canada. Rapport annuel au Parlement sur l'immigration, 2015. <https://www.canada.ca/fr/immigration-refugies-citoyennete/organisation/publications-guides/rapport-annuel-parlement-immigration-2015.html>
18. Agence de la santé publique du Canada. Normes Canadiennes pour la lutte antituberculeuse 7<sup>e</sup> édition : 2014. Ottawa (ON) : ASPC. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/normes-canadiennes-lutte-antituberculeuse-7e-edition.html>
19. Public Health Ontario. Infectious Disease Trends in Ontario. Archive of 2016 summaries. Toronto (ON) : Ontario Agency for Health Protection and Promotion; November 2018. <https://www.publichealthontario.ca/en/dataandanalytics/pages/rdto.aspx#/34>



# L'entrevue motivationnelle : un outil particulièrement efficace pour atténuer la réticence à la vaccination

Arnaud Gagneur<sup>1,2\*</sup>

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



## Affiliations

<sup>1</sup> Département de pédiatrie, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC

<sup>2</sup> Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, QC

## \*Correspondance :

[arnaud.gagneur@usherbrooke.ca](mailto:arnaud.gagneur@usherbrooke.ca)

## Résumé

L'Organisation mondiale de la santé classe la réticence à la vaccination parmi les dix principales menaces pour la santé mondiale. Les stratégies capables de lutter efficacement contre ce problème croissant sont peu nombreuses. Au Canada, environ 20 % des parents et aidants émettent des réserves quant à la vaccination de leur enfant. Tenter de les convaincre en leur présentant simplement des faits sur la vaccination pourrait se révéler contreproductif et même accentuer leur réticence. Comment, dans ce contexte, les fournisseurs de soins peuvent-ils surmonter la difficulté de répondre aux besoins des parents amenés à prendre des décisions quant à la vaccination de leur enfant?

L'entrevue motivationnelle a pour objectif de faciliter le processus décisionnel en recueillant et renforçant les motivations d'une personne à changer de comportement à partir de ses propres arguments en faveur du changement. Cette approche s'articule autour de trois composantes principales : la volonté d'instaurer une culture axée sur la collaboration et la compassion; les processus destinés à favoriser l'engagement dans la relation et à orienter la conversation autour de l'objectif du changement; et les compétences dont les fournisseurs de soins ont besoin pour comprendre les véritables préoccupations du parent ou de l'aidant et y répondre.

En ce qui concerne la vaccination, la technique d'entrevue motivationnelle vise à renseigner les parents ou aidants au sujet de la vaccination en tenant compte de leurs besoins particuliers et de leur niveau individuel de connaissances, et en respectant leurs convictions. Le recours à l'entrevue motivationnelle prend la forme d'une conversation respectueuse et empathique autour de la vaccination et contribue à nouer une relation solide.

De nombreuses études menées au Canada, y compris des essais cliniques randomisés multicentriques, ont démontré l'efficacité de la technique d'entrevue motivationnelle. Depuis 2018, la stratégie PromoVac, une intervention de sensibilisation fondée sur la technique d'entrevue motivationnelle, a été mise en oeuvre à titre de nouvelle pratique de soins dans les maternités du Québec, dans le cadre du Programme d'entretien motivationnel en maternité pour l'immunisation des enfants (EMMIE).

**Citation proposée :** Gagneur A. L'entrevue motivationnelle : un outil particulièrement efficace pour atténuer la réticence à la vaccination. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2020;46(4):104–9

<https://doi.org/10.14745/ccdr.v46i04a06f>

**Mots-clés :** réticence à la vaccination, entrevue motivationnelle, acceptation de la vaccination, recours à la vaccination, préoccupations parentales

## Introduction

Tenter de convaincre des parents ou aidants réticents à la vaccination de faire vacciner leur enfant en leur présentant simplement des faits sur la vaccination pourrait se révéler contreproductif et même accentuer leur réticence (1). Dans une revue systématique Cochrane, Kaufman et coll. ont conclu qu'une intervention en personne exclusivement axée sur la

communication de renseignements pratiques et logistiques sur la vaccination avait peu de chance d'être fructueuse si elle ne tient pas compte des convictions des parents (2). Néanmoins, dans une autre revue systématique Cochrane évaluant les perceptions et les expériences des parents et des aidants à l'égard de la communication sur la vaccination systématique des enfants, les



auteurs ont constaté que les parents désiraient recevoir plus de renseignements que ceux qui leur étaient communiqués, et souhaitaient que ces renseignements soient factuels, simples, contextuels et présentés en temps opportun par un fournisseur de soins digne de confiance (3).

Le message à retenir de la littérature est que les parents et aidants désirent recevoir plus de renseignements, mais que les méthodes de sensibilisation traditionnelles ne répondent pas à leurs besoins. Cela étant, comment devrait-on présenter aux parents les faits concernant la vaccination? Cette question est d'autant plus cruciale que l'Organisation mondiale de la santé a classé la réticence à la vaccination parmi les dix principales menaces pour la santé mondiale (4). Jusqu'à récemment, peu de stratégies se sont révélées capables de lutter efficacement contre le problème croissant de la réticence à la vaccination (c'est-à-dire la méfiance envers la vaccination ou le refus de se faire vacciner malgré l'accessibilité des vaccins) (1).

La technique d'entrevue motivationnelle (EM) est l'une des rares stratégies ayant contribué à améliorer la couverture vaccinale des nourrissons et à réduire la réticence à la vaccination des parents (5–10). L'EM est une méthode de communication centrée sur la personne dont le but est de renforcer sa motivation à changer de comportement en pointant son ambivalence intrinsèque et en la dépassant (11). C'est une technique jugée prometteuse pour la promotion de la santé (12), et le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) en recommande actuellement l'utilisation dans le contexte de la vaccination (13).

Les données étayant l'efficacité de l'EM sur la réticence à la vaccination sont convaincantes. Gagneur et d'autres chercheurs ont mis au point une intervention de sensibilisation fondée sur la technique d'EM à l'intention des parents séjournant à la maternité après l'accouchement (stratégie PromoVac) (5–8). Une étude pilote régionale a montré que cette stratégie s'était traduite par une augmentation de 15 % de l'intention de vaccination des mères, une hausse de 7 % de la couverture vaccinale des nourrissons à sept mois, et par une probabilité accrue de 9 % que les enfants présentent un statut vaccinal complet à l'âge de deux ans si leurs parents recevaient l'intervention à la maternité (6–8). Un essai clinique randomisé mené à l'échelle provinciale a montré que les taux de réticence à la vaccination avaient chuté de 40 % (5,6). Les mères réticentes à la vaccination sont celles pour lesquelles l'intervention a été la plus bénéfique, 97 % d'entre elles s'en déclarant satisfaites et prêtes à la recommander à tous les parents (7).

Dempsey et coll. ont également démontré l'efficacité d'une stratégie de promotion de la vaccination se fondant sur l'EM pour accroître le recours à la vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) chez les adolescents (10).

En 2018, la stratégie PromoVac a été mise en œuvre dans toutes les maternités du Québec dans le cadre d'un programme provincial de santé publique intitulé « EMMIE » (Entretien motivationnel en maternité pour l'immunisation des enfants). Avec une hausse de 11 % de l'intention de vaccination et une baisse de 30 % du taux de réticence à la vaccination, les résultats préliminaires de l'évaluation de la stratégie PromoVac ont permis de corroborer ceux des études précédentes (14).

Cet article vise à définir la technique d'entrevue motivationnelle et à illustrer son utilité dans la lutte contre la réticence à la vaccination. Il met en lumière son impact sur la réticence à la vaccination et la couverture vaccinale, et décrit son utilisation dans le cadre d'un programme de santé publique mis en œuvre dans les maternités du Québec (12).

Il s'agit du troisième d'une série d'articles produits par le Centre canadien de ressources et d'échange sur les données probantes en vaccination (CANVax) (15). Ce centre accueille une équipe pluridisciplinaire de professionnels chargés de répertorier et créer des ressources utiles dans le but de favoriser le recours à la vaccination (16).

## Pratiques exemplaires en matière d'entrevue motivationnelle

L'EM est une technique d'entrevue ayant pour but de renforcer la motivation et l'engagement de la personne interrogée. Pour le professionnel de la santé, il ne s'agit pas tant de discuter avec le parent ou l'aidant ou de lui dire quoi faire, mais plutôt de collaborer avec lui. L'EM vise à renforcer la motivation et l'engagement d'une personne à l'égard d'un objectif particulier en recueillant et décryptant ses raisons personnelles en faveur du changement, et ce, dans un esprit d'acceptation et de compassion (11).

L'EM s'articule autour de trois composantes principales : L'esprit ou la volonté d'instaurer une relation axée sur la collaboration et la compassion; les processus destinés à favoriser l'engagement dans la relation et à orienter la conversation autour de l'objectif du changement; et les outils nécessaires aux fournisseurs de soins pour comprendre les véritables préoccupations du parent ou de l'aidant et y répondre.

### 1. Instaurer une culture axée sur la collaboration et la compassion

Les fournisseurs de soins s'appuient sur les quatre éléments de l'esprit de l'EM pour tisser une relation empreinte de respect et de compassion :

- Partenariat — Rapport d'égal à égal, faciliter l'échange
- Acceptation — Adopter une attitude positive et empathique pour renforcer l'autonomie
- Évocation — Amener la personne à verbaliser le changement
- Compassion/Altruisme — Agir avec bienveillance



## 2. Favoriser l'engagement dans la relation et cibler l'objectif de l'intervention

L'EM prévoit quatre processus successifs pour faciliter l'engagement dans la relation avec le parent ou l'aidant et l'orienter vers un objectif de changement adapté en fonction de ses capacités (**tableau 1**).

**Tableau 1 : Les quatre processus successifs de l'entrevue motivationnelle**

Processus	Objectifs	Questions à poser
Engagement	Renforcer le lien, témoigner sa compassion et son intérêt	Quelle est la réalité de la personne?
Focalisation	Définir l'objectif de changement et orienter la conversation autour de cet objectif	Quel est l'objectif de changement à poursuivre?
Évocation	Objectif 1 : Raisons du changement et capacités à changer (importance du changement) Objectif 2 : Le discours changement (confiance à l'égard du changement)	Quel serait l'intérêt d'évoluer vers le changement? Quels sont les compétences et les points forts que possède la personne pour y parvenir?
Planification	Discussion sur l'engagement. Comment changer?	Comment la personne y parviendra-t-elle?

Ces processus ne sont pas linéaires, et ne constituent pas un guide par étape sur l'EM. L'engagement dans la relation arrive en premier, car il est requis avant de pouvoir entamer une conversation sur le changement. Si à tout moment la personne se désengage de la relation, le fournisseur de soins doit retourner à l'étape de l'engagement pour réengager la relation.

## 3. Comprendre le parent ou l'aidant et s'adapter à ses besoins particuliers

Le fournisseur de soins cerne et comprend les véritables préoccupations du parent ou de l'aidant, et peut, grâce à l'utilisation des outils spécifiques de l'EM renforcer sa motivation en faveur du changement. Les outils de l'EM comprennent, entre autres, l'utilisation de questions ouvertes, la pratique de l'écoute réflexive ainsi que la valorisation et le résumé des propos de la personne (**tableau 2**). Ces compétences s'inscrivent dans le cadre d'une dynamique pendant laquelle le fournisseur de soins écoute activement le parent ou l'aidant, puis reformule ses propos tout en soulignant les points positifs de son comportement. Cela peut contribuer à un regain de confiance du parent ou de l'aidant à l'égard du changement.

**Tableau 2 : Compétences en entrevue motivationnelle**

Compétences	Objectifs	Exemples
Questions ouvertes	Susciter des réponses et éviter les doutes	Questions ouvertes : (« Qu'avez-vous compris? »/« Qu'en pensez-vous? ») Questions fermées : (« Avez-vous compris? »/« Croyez-vous que c'est important? »)
Valorisation	Encourager la personne et mettre en évidence ses points forts	« La santé et la sécurité de vos enfants occupent une grande importance à vos yeux. » « Vous savez déjà beaucoup de choses. »
Écoute réflexive et résumés	Permettre à la personne de nuancer et de rectifier ses propos Reflet simple : ce que la personne dit Reflet complexe : ce qu'elle veut dire	« Vous avez lu des articles sur la relation entre les vaccins et les troubles comme l'autisme » « Ce qui vous importe le plus, c'est que votre enfant jouisse du meilleur état de santé possible. »
Comment fournir des renseignements ou des conseils :	Comment fournir des renseignements ou des conseils : DEMANDER = demander au parent ou à l'aidant ce qu'il sait, et lui demander la permission de compléter ses connaissances PARTAGER = fournir des renseignements ou des conseils sur le sujet DEMANDER = vérifier si le parent ou l'aidant a compris l'information et ce qu'il compte faire avec	« Que savez-vous sur...? » « Si vous êtes d'accord, je pourrais compléter... » « Quel sens donnez-vous à cette nouvelle information? »

## Pourquoi l'entrevue motivationnelle fonctionne avec un parent ou un aidant réticent à la vaccination

Le recours à l'EM lors d'une séance d'information contribue à tisser une relation orientée sur le parent ou l'aidant et, fait important, à accueillir les parents à leur niveau individuel de connaissances et dans le respect de leurs convictions (5–8). Le recours à la technique d'EM prend la forme d'une conversation respectueuse et empathique autour de la vaccination et contribue à tisser une relation solide entre le parent ou l'aidant et le professionnel de la santé (9). Les parents sont libres d'exprimer leurs préoccupations et de poser des questions sur la vaccination sans crainte d'être jugés (6,9). Les professionnels de la santé peuvent cerner et cibler les préoccupations et les idées fausses des parents sur la vaccination et leur communiquer des renseignements personnalisés sur le sujet (6).



Le ciblage des préoccupations et la personnalisation des renseignements sont les principales caractéristiques qui distinguent cette technique des autres interventions actuelles dans le domaine de la promotion de la vaccination. Ces particularités pourraient expliquer les résultats particulièrement positifs obtenus avec les techniques d'EM pour diminuer la réticence à la vaccination et améliorer les couvertures vaccinales (5–8). La séance d'information avec EM est tout à fait adaptée pour répondre aux besoins, aux préoccupations et aux questions des parents ou des aidants en ce qui concerne la vaccination de leur enfant. Grâce aux techniques d'EM, les professionnels de la santé aident les personnes à mettre en lumière leur propre ambivalence, à trouver leurs propres arguments en faveur du changement et à décider par elles-mêmes, en toute connaissance de cause, de faire vacciner ou non leur enfant. Dans une étude relative au processus décisionnel des parents ou aidants en matière de vaccination, Paulussen et coll. ont montré que la plupart des parents ou aidants n'étudiaient pas activement les renseignements qui leur étaient fournis sur les avantages et les inconvénients avant de décider de faire vacciner ou non leur enfant (17). L'attitude d'un parent à l'égard de la vaccination et son intention de faire vacciner son enfant sont ainsi susceptibles d'évoluer face à des contre-arguments étayés ou non. En recueillant et décryptant les raisons personnelles pour lesquelles un parent choisit la vaccination, la technique d'EM renforce sa motivation personnelle à recourir à la vaccination grâce à un processus décisionnel robuste. Par ailleurs, l'EM est une intervention de courte durée qui pourrait facilement être intégrée à la consultation habituelle de vaccination une fois les professionnels de la santé formés à sa pratique.

Le **tableau 3** illustre la manière dont se déroulerait une conversation sur la vaccination entre un parent et un fournisseur de soins si on appliquait, d'une part, la méthode classique, et d'une part, la technique d'entrevue motivationnelle.

**Tableau 3 : Exemple illustrant l'application de la méthode classique et de la technique d'entrevue motivationnelle à une conversation sur la vaccination**

Méthode classique fondée sur l'information et le counseling	Technique d'entrevue motivationnelle
<p><b>FDS</b> : Il est important que votre enfant soit vacciné. Sinon, vous risquez de le mettre en danger. Saviez-vous qu'il y a encore des cas de rougeole au Canada? C'est une maladie qui peut être très dangereuse. Et la méningite? On peut en mourir, vous savez. Vous devriez mettre les vaccins de votre enfant à jour, car il est déjà en retard dans le calendrier. Nous pouvons le faire maintenant si vous voulez.</p> <p><b>Mère</b> : Je ne vois pas où est l'urgence. Et l'autisme est bien pire que la rougeole! Ce vaccin apporte plus de problèmes que de solutions. En plus, c'est vraiment incroyable de donner autant de vaccins en même temps!</p>	<p><b>FDS</b> : Que pensez-vous des avantages de la vaccination? [Question ouverte]</p> <p><b>Mère</b> : Eh bien, je sais que les vaccins protègent les enfants contre plusieurs maladies qu'on ne voit plus. Mon enfant a fait tous ses premiers vaccins, mais j'ai peur que celui contre la rougeole puisse le rendre autiste. Pour les autres vaccins, j'ai moins de doutes, mais j'hésite quand même.</p>

**Tableau 3 : Exemple illustrant l'application de la méthode classique et de la technique d'entrevue motivationnelle à une conversation sur la vaccination (suite)**

Méthode classique fondée sur l'information et le counseling	Technique d'entrevue motivationnelle
<p><b>FDS</b> : Des études ont montré qu'il n'y avait aucun lien entre l'autisme et le vaccin contre la rougeole. Le vaccin est sûr, croyez-moi. Il faut faire attention aux informations que l'on trouve sur Internet. Il n'y a aucun danger à faire plusieurs vaccins en même temps, et ce n'est pas plus douloureux. Il vaudrait mieux mettre ses vaccins à jour maintenant.</p> <p><b>Mère</b> : J'ai entendu le contraire, et pas seulement sur Internet. Je me suis beaucoup renseigné sur le sujet, et la vaccination n'est pas obligatoire, rien ne m'oblige à la faire.</p> <p><b>FDS</b> : Vous avez raison, ce n'est pas obligatoire, mais vous mettez en danger votre enfant ainsi que les autres enfants qui ne peuvent pas recevoir le vaccin. Les risques des maladies sont bien plus élevés que ceux des vaccins. Si je prends le temps de vous dire tout ça, c'est parce que c'est très important.</p> <p><b>Mère</b> : C'est facile pour vous! Vite, vite! Mais s'il devient autiste? Je m'inquiète du risque des vaccins, mais vous n'avez pas l'air de vous inquiéter de la santé de mon fils.</p> <p><b>FDS</b> : Bien sûr que si! Et je m'inquiète du fait qu'il pourrait attraper des maladies qui sont évitables par la vaccination.</p> <p><b>Mère</b> : Je crois qu'on ne se comprend pas. Remettons cette conversation à une autre fois.</p>	<p><b>FDS</b> : Comme vous le dites, les vaccins ont fait tellement diminuer les maladies qu'elles sont maintenant beaucoup moins fréquentes. C'est pour cela que vous avez fait vacciner votre enfant quand il était bébé. Si je comprends bien, sauf pour le vaccin contre la rougeole, les autres vaccins vous paraissent sûrs. [Résumé; reflet complexe]</p> <p><b>Mère</b> : Oui, je sais qu'il est important de prévenir ces infections. Mais pour la rougeole, je suis partagée. J'ai lu beaucoup de livres et d'articles, vous savez. Beaucoup de gens s'inquiètent du lien entre le vaccin contre la rougeole et l'autisme.</p> <p><b>FDS</b> : Si je comprends bien, vous pensez qu'il est important de protéger votre enfant contre les maladies quand les vaccins sont sûrs, mais vous vous inquiétez à cause de ce que vous avez entendu dire sur l'autisme et le vaccin contre la rougeole. [Résumé] Je vois que vous avez fait beaucoup de recherches sur le sujet. [Valorisation] Si vous le souhaitez, je pourrais vous donner des informations supplémentaires sur l'autisme et la rougeole. [Demander]</p> <p><b>Mère</b> : Avec plaisir! Je veux savoir exactement ce qu'il en est.</p> <p><b>FDS</b> : En fait, vous avez raison. Une étude avait posé l'hypothèse d'un lien entre le vaccin contre la rougeole et l'autisme, mais cette étude était fautive et l'auteur a perdu sa licence médicale. Plus de 500 autres études réalisées partout dans le monde ont montré qu'il n'y avait aucun lien entre ce vaccin et l'autisme. La fréquence de l'autisme est la même chez les enfants vaccinés et non vaccinés. [Partager] Qu'en pensez-vous? [Demander, dernière étape de Demander-Partager-Demander]</p> <p><b>Mère</b> : Bien, alors je ne suis pas folle de m'inquiéter de ça?</p> <p><b>FDS</b> : Bien sûr que vous, vous avez parfaitement raison. [Valorisation]</p> <p><b>Mère</b> : Merci d'avoir pris le temps de comprendre ce qui me préoccupe. Je pense que c'est un peu plus clair maintenant.</p>
<p><b>Résumé</b> :</p> <p>Le FDS a endossé un rôle de spécialiste et mené une intervention directive, fondée sur l'argumentation et le réflexe correcteur. Ce type d'intervention a mené à une opposition.</p>	<p><b>Résumé</b> :</p> <p>L'EM a permis à la mère d'exprimer ses préoccupations et son ambivalence sans être jugée. La méthode Partager-Demander-Partager a permis au FDS de fournir à la mère des renseignements qu'elle a sollicités et qu'elle était prête à recevoir.</p>

Abréviations : EM, entrevue motivationnelle; FDS, fournisseur de soins



## Conclusion

L'EM est un outil particulièrement efficace pour améliorer l'acceptation de la vaccination et atténuer l'hésitation vaccinale (18,19). Il s'agit d'une nouvelle pratique exemplaire que l'Organisation mondiale de la santé recommande d'intégrer à la formation des vaccinateurs et des fournisseurs de soins assurant la prestation de conseils sur la vaccination (20). Les nombreuses ressources de formation théorique ou pratique disponibles concernant l'utilisation de la technique d'entrevue motivationnelle dans le secteur de la vaccination s'avèreraient particulièrement utiles aux fournisseurs de soins qui souhaitent intégrer cette technique dans leur pratique quotidienne (18–22).

## Déclaration de l'auteur

A. G. — Rédaction, révision et édition du manuscrit

## Conflit d'intérêts

A. Gagneur a bénéficié de subventions de l'Agence de la santé publique du Canada, du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, du Fonds de recherche du Québec – Santé, des Instituts de recherche en santé du Canada et du Réseau canadien de recherche sur l'immunisation.

## Remerciements

Les contributions au Centre canadien de ressources et d'échange sur les données probantes en vaccination (CANVax) proviennent d'un très large éventail d'auteurs, de comités, de partenaires de vaccination, d'examineurs et, surtout, du secrétariat du CANVax à l'Association canadienne de santé publique.

## Financement

Les études PromoVac ont été financées par le Fonds de recherche du Québec – Santé (n° 27505). Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, Instituts de recherche en santé du Canada et Réseau canadien de recherche sur l'immunisation.

## Références

1. Dubé E, Gagnon D, MacDonald NE; SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Strategies intended to address vaccine hesitancy: review of published reviews. *Vaccine* 2015 Aug;33(34):4191–203. [DOI PubMed](#)
2. Kaufman J, Ryan R, Walsh L, Horey D, Leask J, Robinson P, Hill S. Face-to-face interventions for informing or educating parents about early childhood vaccination. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 May;5:CD010038. [DOI PubMed](#)
3. Ames HM, Glenton C, Lewin S. Parents' and informal caregivers' views and experiences of communication about routine childhood vaccination: a synthesis of qualitative evidence. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Feb;2:CD011787. [DOI PubMed](#)
4. Dix ennemis que l'OMS devra affronter cette année. Genève (CH) : Organisation mondiale de la Santé; 2019. <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/ten-threats-to-global-health-in-2019>
5. Gagneur A, Battista MC, Boucher F, Tapiero B, Quach C, De Wals P, Lemaître T, Farrands A, Boulianne N, Sauvageau C, Ouakki M, Gosselin V, Petit G, Jacques MC, Dubé É. Promoting vaccination at maternity wards using a motivational interview reduces hesitancy and enhances intention to vaccinate: a multicenter pre- and post-design RCT-nested study, Quebec, March 2014 to February 2015. *Euro Surveill* 2019;24(36): [DOI PubMed](#)
6. Gagneur A, Gosselin V, Dubé É. Motivational interviewing: A promising tool to address vaccine hesitancy. *Vaccine* 2018 Oct;36(44):6553–5. [DOI PubMed](#)
7. Gagneur A, Lemaître T, Gosselin V, Farrands A, Carrier N, Petit G, Valiquette L, De Wals P. A postpartum vaccination promotion intervention using motivational interviewing techniques improves short-term vaccine coverage: PromoVac study. *BMC Public Health* 2018 Jun;18(1):811. [DOI PubMed](#)
8. Lemaître T, Carrier N, Farrands A, Gosselin V, Petit G, Gagneur A. Impact of a vaccination promotion intervention using motivational interview techniques on long-term vaccine coverage: the PromoVac strategy. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15(3):732–9. [DOI PubMed](#)
9. Boodman E. Special report: The vaccine whisperers: counselors gently engage new parents before their doubts harden into certainty. Boston (MA): Stat; 2019 Aug 5. <https://www.statnews.com/2019/08/05/the-vaccine-whisperers-counselors-gently-engage-new-parents-before-their-doubts-harden-into-certainty/>
10. Dempsey AF, Pyrznowski J, Lockhart S, Barnard J, Campagna EJ, Garrett K, Fisher A, Dickinson LM, O'Leary ST. Effect of a health care professional communication training intervention on adolescent human papillomavirus vaccination: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2018 May;172(5):e180016. [DOI PubMed](#)
11. Rollnick S, Miller WR, Butler CC. *Motivational interviewing in health care: helping patients change behavior*. New York: The Guilford Press; 2008.
12. Appiah-Brempong E, Okyere P, Owusu-Addo E, Cross R. Motivational interviewing interventions and alcohol abuse among college students: a systematic review. *Am J Health Promot* 2014 Sep-Oct;29(1):e32–42. [DOI PubMed](#)
13. Guide canadien d'immunisation : Partie 1 - Information clé sur l'immunisation. Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada; (Accédé 2020-02-17). <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-1-information-cle-immunisation.html>



14. Gagneur A, Bergeron J, Gosselin V, Guay M, Dubé È, Sanson J, Sicard N, Auger D. Preliminary results of EMMIE program: Increase of parental vaccine intention and reduction of vaccine hesitancy. Ottawa (ON): Canadian Immunization Conference; 2018 Dec 4.
15. MacDonald NE, Dubé E. Le Centre canadien de ressources et d'échange sur les données probantes en vaccination (CANVax) : Une nouvelle ressource permettant de résumer les données probantes sur la vaccination. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2020;46(1):17–21. DOI
16. Centre canadien de ressources et d'échange sur les données probantes en vaccination. Ottawa (ON) : CANVax; (Accédé 2020-02-17). <https://www.canvax.ca/fr>
17. Paulussen TG, Hoekstra F, Lanting CI, Buijs GB, Hirsing RA. Determinants of Dutch parents' decisions to vaccinate their child. Vaccine 2006 Jan;24(5):644–51. DOI PubMed
18. Gagneur A, Bergeron J, Gosselin V, Farrands A, Baron G. A complementary approach to the vaccination promotion continuum: an immunization-specific motivational-interview training for nurses. Vaccine 2019 May;37(20):2748–56. DOI PubMed
19. Gagneur A, Gosselin V, Bergeron J, Farrands A, Baron G. Development of motivational interviewing skills in immunization (MISI): a questionnaire to assess MI learning, knowledge and skills for vaccination promotion. Hum Vaccin Immunother 2019;15(10):2446–52. DOI PubMed
20. Improving vaccination demand and addressing hesitancy. Geneva (CH): World Health Organization (Accédé 2020-02-17). [https://www.who.int/immunization/programmes\\_systems/vaccine\\_hesitancy/en/](https://www.who.int/immunization/programmes_systems/vaccine_hesitancy/en/)
21. L'entretien motivationnel, une stratégie efficace pour diminuer l'hésitation à la vaccination : 28 Novembre 2019 : Atelier méthodologique. Montréal (QC) : 2019. <https://www.inspq.qc.ca/jasp/programmes-scientifiques>
22. Vers l'acceptation : comment aborder l'hésitation envers la vaccination dans une pratique achalandée. Ottawa (ON) : Société canadienne de pédiatrie (Accédé 2020-02-17). <https://www.cps.ca/fr/reticence-vaccination>



# Maladie à coronavirus (COVID-19)

**Source :** Gouvernement du Canada. [Maladie à coronavirus \(COVID-19\) : Pour les professionnels de la santé](https://canada-preview.adobecqms.net/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante.html). Gouvernement du Canada; 2020. <https://canada-preview.adobecqms.net/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante.html>

## Ce que les professionnels de la santé doivent savoir

Les professionnels de la santé du Canada ont un rôle essentiel à jouer dans la détermination, le signalement et la gestion de cas potentiels de la COVID-19.

Les coronavirus forment une grande famille de virus. Certains d'entre eux n'infectent que les animaux alors que d'autres peuvent infecter les humains. Nous savons maintenant que sept souches de coronavirus causent des maladies chez les humains.

La souche de coronavirus détectée à Wuhan est la plus récente des 7 souches connues de coronavirus. Des 6 autres souches, 4 ne causent que des symptômes respiratoires mineurs semblables à ceux d'un rhume, et 2, le syndrome respiratoire aigu sévère (CoV-SRAS) et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (CoV-SRMO), ont été associées à des maladies plus graves et possiblement mortelles.

Les personnes infectées par la COVID-19 peuvent n'avoir que peu ou pas de symptômes car ils peuvent s'apparenter à ceux d'un rhume ou d'une grippe. Les symptômes peuvent prendre jusqu'à 14 jours pour apparaître après l'exposition la COVID-19. Des recherches actuelles examinent si le virus peut être transmis à d'autres personnes si une personne ne présente pas de symptômes. Bien que les experts estiment que c'est possible, on considère que c'est rare. Les symptômes incluent :

- la toux
- la fièvre
- des difficultés respiratoires
- pneumonie dans les deux poumons

Dans les cas graves, l'infection peut entraîner la mort.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) surveille la situation de près et a publié des renseignements à jour sur l'écllosion (en anglais seulement), notamment une évaluation du risque, des conseils sur les mesures de santé publique, de prévention et de contrôle des infections, et de l'information sur la surveillance accrue.

L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) surveille aussi étroitement la situation de la COVID-19 et fait le point à mesure que des informations supplémentaires sont disponibles.

## Transmission

Les données épidémiologiques actuelles indiquent qu'une transmission de personne à personne de la COVID-19 peut avoir eu lieu dans certaines situations rapportées où des personnes ont été en contact étroit avec des cas symptomatiques. Les coronavirus humains peuvent infecter le nez, la gorge et les poumons. Ils se propagent le plus souvent par les gouttelettes respiratoires générées, par contact personnel étroit prolongé avec une personne infectée, par contact avec des surfaces infectées, suivi du contact de la main avec la bouche, le nez ou les yeux avant de se laver les mains.



Public Health  
Agency of Canada

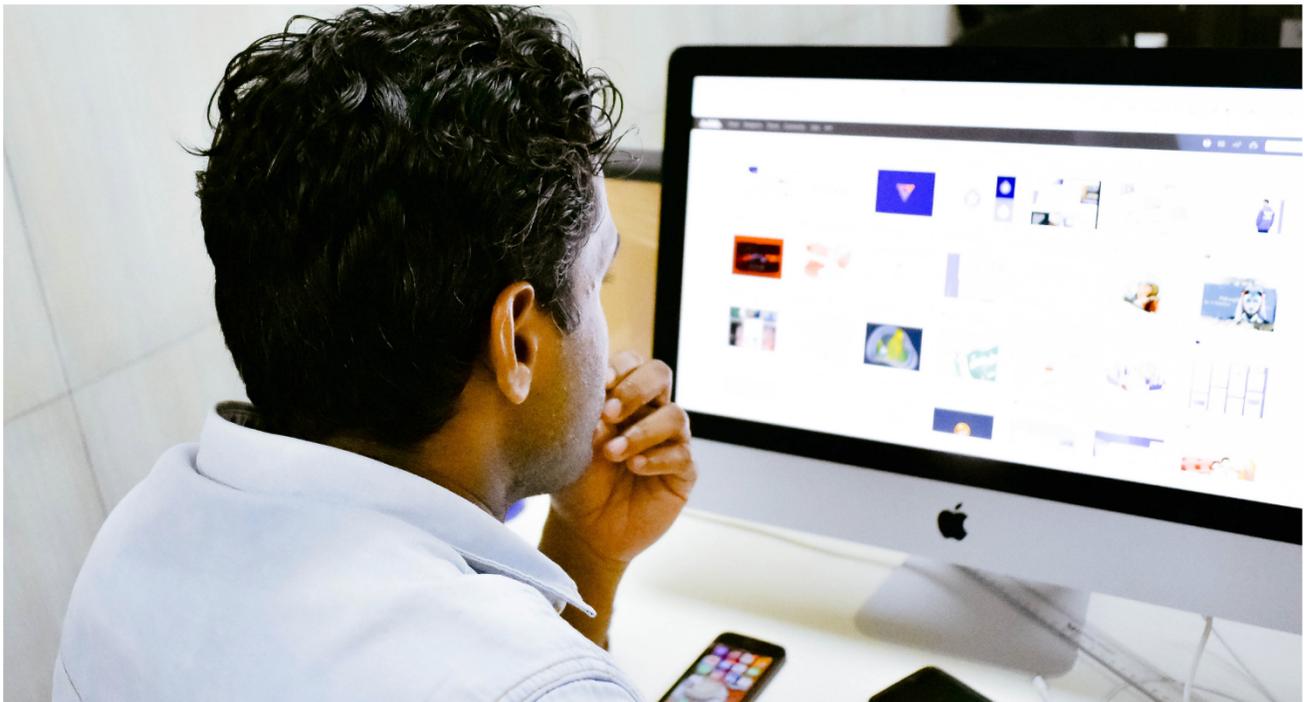
Agence de la santé  
publique du Canada

## Le leadership. La surveillance. Le programme FluWatch.

# FluWatch

Le programme FluWatch est le système nationale de surveillance de l'activité grippale au Canada, qui suit la propagation de la grippe et des syndromes grippaux.

Il s'appuie sur des données provenant de médecins, d'infirmières praticiennes et d'infirmières autorisées impliquées dans les soins primaires.



### Comment fonctionne FluWatch?

Les médecins et les infirmières soumettent des données électroniquement chaque semaine, indiquant le nombre total de visites de patients et le nombre de cas de syndrome grippal observés par groupe d'âge.

### Quels sont les avantages de participer?

Les médecins participants peuvent demander jusqu'à 13 crédits de développement professionnel continu (DPC) non certifiés par saison grippale (0,25 crédit par soumission hebdomadaire).

### Pourquoi le Canada a-t-il besoin de vos données?

Les médecins et les infirmières sont nécessaires partout au Canada. Plus il y a de données sur la grippe reçues, mieux FluWatch peut détecter les signaux de taux de grippe accrus ou inhabituels.

L'engagement de temps est petit, environ 15 minutes par semaine.

**Joignez-vous à nous pour contribuer au leadership mondial du Canada en matière de santé.**

Pour vous inscrire, veuillez contacter:  
[phac.fluwatch.aspc@canada.ca](mailto:phac.fluwatch.aspc@canada.ca)

# FluWatch



# RMTC

## RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

Agence de la santé publique du Canada  
130, chemin Colonnade  
Indice de l'adresse 6503A  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9  
[phac.ccdr-rmtc.aspc@canada.ca](mailto:phac.ccdr-rmtc.aspc@canada.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.

© Cette œuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0

On peut aussi consulter cette publication en ligne :  
<https://www.canada.ca/rmtc>

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