



PAR LE DOCTEUR JEAN-PIERRE LAGACÉ
OPTOMÉTRISTE, M.Sc.

ARTICLE 3

.....

Effets oculaires des infections virales et des vaccins correspondants



De nombreuses infections virales peuvent affecter la vision et le système visuel. La vaccination pour prévenir les maladies est aujourd'hui courante. Elle agit en stimulant une réponse immunitaire sans développer la pathologie. Elle implique la production d'anticorps persistants contre l'agent pathogène et l'activation des cellules T. Certaines maladies ont déjà été éradiquées grâce à des campagnes de vaccination rigoureuses, tandis que d'autres devraient l'être prochainement. Les vaccins actuellement disponibles sur le marché sont largement sûrs, même s'ils peuvent dans de rares cas provoquer certains effets indésirables, tels que des complications oculaires.

Introduction

À l'heure actuelle, les principaux agents pathogènes contre lesquels il existe des vaccins efficaces sont les suivants: le virus varicelle-zona (VZV), *Corynebacterium Diphtheriae*, le poliovirus, le virus de l'hépatite B (HBV), le virus de l'hépatite A, *Haemophilus Influenzae* type B (Hib), le pneumocoque, le méningocoque, le virus de la rougeole (MeV), le virus de la rubéole, le virus du papillome humain (HPV), le rotavirus, plusieurs virus de la grippe (IV) et, depuis peu, le SARS-CoV-2. Dans les pays développés, la vaccination contre ces agents pathogènes est en grande partie obligatoire ou fortement recommandée par les autorités compétentes. Dans notre analyse, nous nous concentrerons plus particulièrement sur les agents pathogènes dont il a été démontré qu'ils avaient plus fréquemment un impact grave sur les structures oculaires: VZV, MeV, IVs, HBV et SARS-CoV-2.

Infections virales et vaccins

Virus de la grippe

Il existe 3 types de virus de la grippe:

- Type A
- Type B
- Type C

.....

Les virus de la grippe de types A et B comprennent de nombreuses souches différentes, mais elles sont toutes responsables de la même maladie. Différentes souches sont à l'origine des épidémies saisonnières régulières de grippe. Le type C ne provoque pas la grippe typique.

.....

Les virus de la grippe de types A, B et C (IAV, IBV et ICV) sont des virus à ARN appartenant à la famille des Orthomyxoviridae⁴. Parmi les trois, les virus de la grippe A sont cliniquement les plus importants, étant responsables de graves épidémies chez l'homme et les animaux domestiques. Les gouttelettes d'aérosol transmettent le virus, qui provoque une maladie respiratoire pouvant entraîner une pneumonie grave et même la mort⁵. La principale caractéristique des IV est la grande variabilité causée par le décalage antigénique, qui est le résultat de la recombinaison avec d'autres souches. Il permet une absence de reconnaissance du nouveau variant par le système immunitaire. Ainsi, les IAV provenant de différentes espèces hôtes peuvent se combiner, produisant des souches pandémiques qui sont antigéniquement nouvelles, mais par ailleurs bien adaptées aux humains⁴.

Le type A est responsable de la plupart des cas de grippe (généralement plus de 70% au cours d'une saison type), et la plupart des autres cas sont dus au type B. Le virus de la grippe de type C sévit moins souvent, et principalement chez les enfants.

La souche de virus de la grippe en cause au cours d'une épidémie se modifie sans arrêt, si bien que chaque année, le virus est légèrement différent de celui de l'année précédente. Les souches en cause varient tellement que les vaccins utilisés précédemment ne sont plus efficaces.

Les souches du virus de la grippe de type A reçoivent un nom en fonction de la version spécifique des deux protéines présentes à la surface du virus. Les protéines sont H (pour hémagglutinine) et N (pour neuraminidase). Il existe 18 protéines H différentes et 11 protéines N. Ainsi, une souche peut s'appeler grippe A, H1N1. Une souche H1N1 a été responsable de la fameuse pandémie de grippe porcine H1N1 en 2009-2010. (Une pandémie est une épidémie mondiale majeure.) Ces dernières années, des souches H3N2 sont responsables de la plupart des infections aux États-Unis.

Le nom de la souche est souvent donné en fonction du lieu où elle est initialement apparue (par exemple, la grippe de Hong Kong) ou de l'animal sur lequel a été isolé le virus (par exemple, la grippe porcine), et de l'année où elle a été découverte.

Le principal traitement de la grippe consiste à se reposer, boire en abondance, et éviter les efforts. Les activités habituelles peuvent être reprises dans les 24 à 48 heures qui suivent la disparition de la fièvre, mais la plupart des patients ne récupèrent pas avant plusieurs jours.

La fièvre et les douleurs peuvent être traitées avec du paracétamol ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, tels que l'aspirine ou l'ibuprofène). À cause du risque de syndrome de Reye, les enfants et les adolescents (âgés de 18 ans et moins) ne doivent pas être traités par aspirine. Le paracétamol et l'ibuprofène peuvent être utilisés chez les enfants, si nécessaire. D'autres mesures identiques à celles qui ont été présentées pour le rhume, telles que les décongestionnants nasaux, peuvent soulager les symptômes.

Les médicaments antiviraux (oseltamivir, zanamivir, baloxavir marboxil et péramivir) sont utiles pour traiter les personnes atteintes de la grippe. Cependant, ces médicaments ne sont efficaces que s'ils sont pris durant les deux premiers jours suivant l'apparition des symptômes. Les antiviraux réduisent la sévérité des symptômes, la durée de la fièvre et le délai de reprise des activités normales, mais seulement d'un jour ou deux. Leur efficacité est néanmoins établie chez certains patients.

Le ou les médicaments utilisés dépendent du type de virus de la grippe responsable de l'infection. L'oseltamivir et le baloxavir marboxil, administrés par voie orale, et le zanamivir, pris par inhalateur, sont efficaces contre les virus de la grippe de types A et B. L'oseltamivir peut être utilisé chez les enfants dès l'âge de 1 an. Le zanamivir peut être utilisé chez les adultes et les enfants âgés de 7 ans et plus, et le baloxavir peut être utilisé chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus. Le péramivir est administré par voie intraveineuse en une seule dose et peut être utilisé chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus qui ne tolèrent pas les médicaments pris par voie orale ou par inhalateur.

Plusieurs rapports de cas ont montré une corrélation entre certains types d'intraveineuses, en particulier les IAV, et les manifestations oculaires. Les complications oculaires concernent principalement le segment postérieur et l'uvée.

Différents types de rétinite ont été corrélés avec l'infection par les IAV, caractérisés par :

- hémorragie sous-maculaire sans néovascularisation⁶, œdème maculaire avec exsudats⁷;
- œdème périfovéal avec un motif en étoile⁸;
- altérations visibles par fluorangiographie, comme des taches hyperfluorescentes associées à de multiples lésions circulaires sombres au pôle postérieur⁹;
- angiopathie, parfois associée à un fond d'œil givré ressemblant à une angéite des branches¹⁰;
- syndrome d'épanchement uvéal, caractérisé par une congestion conjonctivale, une sensibilité, une douleur exacerbée par le mouvement oculaire, une exsudation choroïdienne et sous-rétinienne¹¹.

Vaccin contre le virus de la grippe

Le taux de mutation élevé, combiné à une vitesse de réplication rapide et à un éventuel décalage antigénique, permet au virus de modifier rapidement ses caractéristiques structurelles et donc d'échapper au système immunitaire ou de devenir résistant aux médicaments, ce qui provoque des épidémies annuelles (également de type de grippe B) et des demandes de compositions de nouveaux vaccins⁵.

Certaines études ont rapporté des cas de névrite optique après la vaccination par voie intraveineuse, avec des déficits du champ visuel conséquents, dans certains cas se rétablissant après une corticothérapie¹³⁻¹⁶, mais devenant permanente dans d'autres^{12, 17, 18}. On a émis l'hypothèse que l'implication du nerf optique pourrait être déclenchée par la similitude entre certains antigènes IV et des protéines situées dans le SNC: la réponse immunitaire provoquée par la présence de l'antigène viral stimulerait une réaction inflammatoire dans le SNC et contre le nerf optique, avec une démyélinisation conséquente^{12, 16}. D'autres manifestations oculaires après la vaccination antigrippale ont été observées affectant la rétine. Il s'agit notamment du syndrome des points blancs évanescents multiples (MEWDS)¹⁹ et de l'épithéliopathie pigmentaire placode multifocale postérieure aiguë (APMPPE)^{20, 21}. Pour ces manifestations, on a aussi supposé qu'un mimétisme moléculaire entre les antigènes viraux contenus dans le vaccin et l'épithélium pigmentaire rétinien (l'épithélium spécialisé situé à l'interface entre la rétine neurale et la rétine sous-jacente) (choroïde) déclencherait une réaction inflammatoire²⁰.

Enfin, dans de rares cas, un rejet de greffe de cornée a été observé après la vaccination, tant en cas de kératoplastie perforante^{11, 12} qu'en cas de kératoplastie lamellaire antérieure profonde¹²: cependant, dans ces cas, la corrélation entre la vaccination et le rejet a été viciée par d'autres facteurs, qui n'ont pas permis d'établir une certaine relation de cause à effet.

Le virus de la varicelle et du zona

Le VZV est un virus à ADN double brin de la famille des *Herpesviridae*¹³. La primo-infection par le VZV est responsable de la varicelle, une maladie caractérisée par de la fièvre et une éruption vésiculaire typique; elle est couramment contractée pendant l'enfance, mais elle peut également toucher les adultes, qu'ils soient immunodéficients ou en bonne santé¹⁴. La réactivation du virus, qui reste à l'état latent dans les ganglions nerveux sensoriels, provoque l'herpès zoster (HZ)¹³.

La primo-infection par le VZV chez l'enfant peut parfois être associée à des complications oculaires:

dans 12 à 25% des cas de varicelle,

- uvéite antérieure aiguë, généralement bénigne;
- gonflement de la paupière;
- irritation;
- injection périliminaire;
- photophobie;
- baisse de l'acuité visuelle¹⁵;
- pas de lésions oculaires à long terme.

Même chez l'adulte, la primo-infection varicelleuse peut se compliquer de manifestations oculaires, qui¹⁵ sont généralement:

- uvéite antérieure granulomateuse ou non granulomateuse récurrente;

- kératite¹⁶;
- nécrose rétinienne aiguë (NRA)¹⁷;
- hyperémie;
- œdème;
- éruption cutanée;
- ptosis;
- diminution de la motilité palpébrale, voire une lagophtalmie.

L'herpès zoster ophtalmique (HZO) est l'atteinte de la branche ophtalmique du cinquième nerf crânien et représente 10 à 20% des cas d'HZ¹⁷.

Au niveau de la conjonctive, le virus peut provoquer une réaction folliculaire, avec formation potentielle de membranes ou de pseudomembranes; en outre, des vésicules peuvent se développer sur la conjonctive bulbaire ou paupière²⁴⁻²⁷. Il est possible que la situation clinique s'aggrave avec des infections superposées, des ulcérations, la formation de cicatrices et, finalement, un symblépharon (fusion cicatricielle entre le globe et la surface interne de la paupière) ou un entropion mécanique (inversion ou retournement vers l'intérieur du bord de la paupière contre le globe oculaire).

La cornée est la structure oculaire la plus fréquemment touchée (environ 65% des cas)^{24, 27-29}:

- kératite épithéliale de la surface de la cornée²⁴⁻²⁶;
- pseudodendrites^{22, 24, 25};
- infiltrats stromaux antérieurs²⁴⁻²⁶;
- kératite tardive à plaques muqueuses (MPK)³⁰⁻³¹;
- sclérite et épisclérite^{25, 27, 32};
- uvéite antérieure^{25, 26, 28};
- cataracte³²;
- synéchies²⁶;
- pression intraoculaire élevée au cours du HZO^{25, 27, 32};
- uvéite antérieure^{25, 26, 28}, potentiellement liée à la trabéculite¹⁴ et au glaucome secondaire²⁵;
- rare névrite optique;
- perte d'acuité visuelle chez 6,6 à 10% des patients^{25, 27, 34}.

Vaccins contre le virus varicelle-zona (Varivax, Zostavax, Shingrix)

Dans de nombreux pays développés, la vaccination contre la primo-infection par le VZV est recommandée chez les enfants de plus d'un an, les adolescents et les adultes sans antécédents de varicelle^{25, 35}.

- Uvéite antérieure ou kératite^{35, 36};
- Maladies oculaires inflammatoires de 0,6/100 000, avec un nombre limité de déclarations liées à l'uvéite³⁷;
- Récurrence de l'uvéite: effet secondaire oculaire potentiel peu fréquent, mais grave.

Virus de la rougeole

La rougeole est une cause importante de morbidité et de mortalité infantiles dans le monde entier; l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé qu'environ 114 900 personnes, principalement des enfants de moins de 5 ans, sont décédées de la rougeole et des séquelles qui en résultent en 2014. Le virus responsable de la rougeole est le MeV, un virus à ARN appartenant à la famille des Paramyxoviridae; c'est un virus extrêmement contagieux, qui se transmet par voie respiratoire. Les symptômes prodromiques typiques de la rougeole sont la fièvre, un malaise généralisé, la toux, le coryza et la conjonctivite; dans cette phase, le diagnostic peut être suggéré par la présence des taches pathognomoniques de Koplik sur la muqueuse buccale. Dans les phases suivantes apparaît l'éruption maculopapuleuse classique, qui touche d'abord le visage, puis s'étend au tronc et aux extrémités⁷¹⁻⁷³. Dans la plupart des cas, la rougeole est une maladie qui se résorbe d'elle-même et qui, une fois résolue, laisse une immunité permanente.

- Conjonctivite, caractérisée par une hyperémie bulbaire et tarsienne avec une réaction papillaire et d'éventuelles sécrétions muqueuses.
- Atteinte cornéenne, allant de formes bénignes telles qu'une kératite superficielle ponctuées de formes plus graves telles qu'une hémorragie sous-conjonctivale.
- Ulcération cornéenne, perforation cornéenne, leucome et, dans de très rares cas, chorioretinite et occlusions de la veine centrale⁴¹.
- Plus rarement, névrite optique, atrophie optique.
- Vascularite rétinienne et altérations maculaires et chorioretiniennes.
- Anomalies du pigment épithélial maculaire.
- Œdème et hémorragie maculaires.
- Décollement maculaire séreux⁴²⁻⁴⁷.

Vaccin contre la rougeole

La meilleure façon de prévenir la rougeole est la vaccination: le vaccin consiste en une forme vivante atténuée du virus, dont l'innocuité et l'efficacité ont été prouvées⁴⁸. L'administration des deux doses de vaccin nécessaires pour atteindre une immunité > de 90% est réalisée par l'immunisation systématique des nourrissons de 9 à 15 mois, suivie d'une deuxième dose administrée avant l'entrée à l'école ou par des campagnes de vaccination de masse périodiques⁴⁹. Il n'y a que quelques rapports de cas dans la littérature sur l'apparition possible de complications oculaires liées à l'administration de ce vaccin^{50, 51} impliquant une paralysie oculomotrice et une dégénérescence bilatérale aiguë des photorécepteurs. Comme il s'agit de cas uniques et sporadiques, il n'est pas possible d'établir une réelle corrélation entre l'apparition de la manifestation oculaire et l'administration du vaccin⁵¹.

Virus de l'hépatite B

Le VHB est un virus à ADN⁵² représentant la cause la plus fréquente de cancer du foie dans le monde⁵³. Le VHB infecte principalement les hépatocytes et, pendant la phase aiguë, provoque des nausées, des vomissements, de la diarrhée, une gêne abdominale, une diminution de l'appétit, de la fatigue, de la fièvre, des myalgies, des urines foncées et une jaunisse.

Il est intéressant de noter que le VHB peut également induire des manifestations oculaires telles que la vascularite rétinienne⁵⁴, la névrite optique⁵⁶⁻⁵⁸, la paralysie du troisième nerf crânien avec conservation des pupilles⁵⁸ et l'uvéïte⁵⁹⁻⁶¹. Toutes ces manifestations semblent être causées en partie par l'action indirecte du virus, en raison de l'accumulation de débris inflammatoires dans différentes structures oculaires, et en partie par la réaction immunitaire déclenchée pour éradiquer l'infection^{54, 62}.

Vaccin contre le virus de l'hépatite B

La vaccination contre le VHB a considérablement réduit la prévalence du virus dans le monde⁶². Le vaccin est produit par la technique de l'ADN recombinant, permettant l'administration de l'antigène HBsAg purifié, généralement en trois doses généralement à partir du troisième mois de vie⁶⁴. Les complications oculaires signalées après l'administration du vaccin comprenaient l'uvéïte⁵⁴⁻⁵⁶, qui est la manifestation la plus courante et apparaît généralement 3 jours ou plus après la première dose du vaccin, mais qui se reproduit rarement après la deuxième et la troisième dose^{65, 66}. Le segment postérieur et le nerf optique ont également été potentiellement impliqués, avec MEWDS⁶⁷, APMPPE^{68, 69}, occlusion de la veine centrale de la rétine^{113, 128}, œdème papillaire⁷¹ et névrite optique^{55, 72, 73}.

SARS-CoV-2

La maladie CoronaVirus 19 (COVID-19), due au SRAS-CoV-2, a été signalée pour la première fois à Wuhan, en Chine, en décembre 2019 et est rapidement devenue pandémique dans le monde entier, avec une augmentation exponentielle du nombre de cas. Les symptômes les plus courants sont la fièvre, la toux et la fatigue, et parfois la diarrhée. Le SRAS-CoV-2 peut se transmettre d'une personne à l'autre principalement par des gouttelettes respiratoires ou par contact étroit^{74, 75}.

Étant la surface oculaire exposée à l'environnement extérieur, elle peut être une porte d'entrée potentielle pour que le virus envahisse le corps. De plus, l'ECA 2 est un récepteur cellulaire du SRAS-CoV2⁷⁶, qui peut également être détecté dans la rétine, la choroïde, la cornée et la conjonctive humaines⁷⁷⁻⁷⁹. Pour ces raisons, l'œil est l'une des cibles possibles du virus, provoquant une grande variété de maladies oculaires. Une étude rétrospective portant sur trois hôpitaux de Wuhan au cours de la toute première phase de la pandémie (16 janvier-19 février 2020) a révélé que 1,4 % des patients souffraient d'une déficience visuelle⁸⁰. Wu et al. ont étudié la prévalence des manifestations oculaires chez les patients atteints de COVID-19 et ont rapporté que la chémosé, l'épiphora et l'hyperémie conjonctivale étaient présents chez un tiers des patients, le plus souvent chez les patients présentant une atteinte systémique sévère⁸¹.

.....

De plus, le virus peut être présent dans les larmes et les sécrétions conjonctivales, ce qui suggère que le SRAS-CoV-2 pourrait potentiellement être transmis également par les yeux⁸².

.....

La conjonctivite et la kératoconjonctivite peuvent être les premiers symptômes chez les patients infectés⁸³. Dinkin et al. ont également rapporté deux cas d'ophtalmoparésie avec paralysie du nerf abducens qui se sont développés quelques jours après des symptômes respiratoires bénins⁸⁴. Le nerf abducens contrôle le muscle droit latéral, responsable de l'abduction de l'œil. La paralysie du nerf abducens provoque une ésoptropie due à l'action non opposée du muscle droit interne antagoniste, de sorte que l'œil affecté se tourne médialement et est incapable de faire l'abduction correctement. Chen et al. ont suggéré que les manifestations oculaires secondaires au COVID-19 peuvent également se développer dans la phase intermédiaire de la maladie. Ils ont rapporté qu'un jeune patient positif au COVID-19 avait développé une conjonctivite folliculaire aiguë bilatérale 13 jours après le début de la maladie. L'ARN viral a été détecté dans les écouvillons conjonctivaux et la RT-PCR était négative à la résolution des symptômes⁸⁵. Un autre patient atteint d'une forme sévère de la COVID-19 a développé une conjonctivite pseudomembraneuse et hémorragique 19 jours après le début des symptômes⁸⁶.

Vaccin contre le SRAS-CoV-2

L'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Food and Drug Administration des États-Unis ont approuvé l'autorisation d'utilisation d'urgence de plusieurs vaccins contre la COVID-19. BNT162b2 (Pfizer/BioNTech, Mayence, Allemagne)⁸⁷ et l'ARNm-1273 (Moderna, Cambridge, MA, États-Unis)⁸⁸ appartiennent à la catégorie des vaccins à ARNm contre la COVID-19 formulés à base de nanoparticules lipidiques (LNP), tandis que ChAdO x 1 (Université d'Oxford/AstraZeneca, Oxford, Royaume-Uni)⁸⁹ et Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson/Janssen, Nouveau-Brunswick, NJ, États-Unis)⁹⁰ appartiennent à la catégorie des vaccins à vecteur adénoviral contre la COVID-19.

Parmi les effets secondaires après l'administration des vaccins contre la COVID-19, des manifestations oculaires ont été signalées, survenant jusqu'à 42 jours après la vaccination et affectant les paupières, la cornée et la surface oculaire, la rétine, l'uvéa, les nerfs et les vaisseaux. Les réponses immunologiques induites par le vaccin peuvent en être responsables^{91, 92}. Les essais sur les vaccins Pfizer-BioNTech⁹³ et Moderna⁹⁴ suggèrent un déséquilibre dans l'incidence de la paralysie du nerf facial après la vaccination (1:5272) par rapport au groupe placebo de chaque essai (1:36 938). Néanmoins, sur la base du rapport de cotes (RC) de différentes études⁹⁵, et après ajustement pour les troubles immunitaires ou inflammatoires préexistants, le diabète et un épisode antérieur de paralysie des nerfs périphériques, il est très peu probable que la paralysie de Bell soit associée à la vaccination contre la COVID-19. Reyes-Capo et al. ont rapporté qu'un patient avait été diagnostiqué avec une paralysie du nerf abducens droit⁹⁶, tandis que Helmchen et al. ont rapporté une femme ayant des antécédents de sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente qui a été diagnostiquée avec une névrite optique avec un syndrome de neuromyéélite optique négative à l'anticorps AQP4 2 semaines après la première dose du vaccin ChAdO x 1 COVID-19⁶¹.


Maleki et al. ont rapporté qu'une vieille femme avait une perte de vision bilatérale soudaine 2 jours après la deuxième dose du vaccin BNT162b2 COVID-19, et qu'une neuropathie optique ischémique antérieure artérielle bilatérale (AAION) avait été diagnostiquée.

- Manifestations des paupières après la vaccination contre la COVID-19 : gonflement des paupières, lésions purpuriques des paupières, herpès zoster ophtalmique (HZO)⁹⁷⁻⁹⁹.
- Uvéite antérieure aiguë affectant un homme de 23 ans après avoir reçu le vaccin BNT162b2.
- Panuvéite affectant une femme de 43 ans qui a développé une vision réduite 3 jours après la deuxième dose du vaccin BNT162b2 COVID-19.
- Choroïdite multifocale bilatérale diagnostiquée rétinopathie externe occulte zonale aiguë (AZOOR).
- Réactivation de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).
- Neurorétinopathie maculaire aiguë (NMA), une maladie rétinienne rare entraînant une perte de vision, dans laquelle une anomalie microvasculaire dans le plexus capillaire profond de la rétine est hypothétique.

Thrombose vasculaire après vaccination

Rares cas de thrombocytopenie thrombotique immunitaire post-vaccination et de thrombose du sinus veineux cérébral (TSVC) après l'administration des vaccins à vecteur adénoviral ChAdOx1 nCoV-19 et Ad26.COV2.

Conclusion et perspectives d'avenir

La littérature rapportée montre comment l'atteinte oculaire peut survenir à la suite de l'infection et de la vaccination. Les effets secondaires associés au vaccin, tels que la réactivation de la maladie, sont rares et difficiles à prouver. Dans la plupart des cas, il n'est pas clair si les manifestations oculaires (généralement décrites comme des rapports de cas de quelques sujets) après la vaccination sont dues au vaccin lui-même, et donc si elles sont directement associées à la vaccination, ou si elles sont simplement des coïncidences. Il n'est pas possible d'exclure que certains des événements indésirables se soient également produits dans les populations non vaccinées. Cependant, il est clair que le risque de complications oculaires après l'administration du vaccin est inférieur au taux potentiel de complications dues à une infection à virus sauvage. 

.....

1. Pleschka S. Overview of influenza viruses. *Curr Top Microbiol Immunol.* (2013) 370:1-20. doi: 10.1007/82_2012_272
2. Hutchinson EC. Influenza virus. *Trends Microbiol.* (2018) 26:809-10.
3. <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/infections/virus-respiratoires/grippe>:
4. Hutchinson EC. Influenza virus. *Trends Microbiol.* (2018) 26:809-10.
5. Pleschka S. Overview of influenza viruses. *Curr Top Microbiol Immunol.* (2013) 370:1-20. doi: 10.1007/82_2012_272
6. Weinberg RJ, Nerney JJ. Bilateral submacular hemorrhages associated with an influenza syndrome. *Ann Ophthalmol.* (1983) 15:710-2.
7. Rabon RJ, Louis GJ, Zegarra H, Gutman FA. Acute bilateral posterior angiopathy with influenza A viral infection. *Am J Ophthalmol.* (1987) 103:289-93.
8. Kovacs B. Alteration of blood-retina barriers in cases of viral retinitis. *Int Ophthalmol.* (1985) 8:159-66. doi: 10.1007/BF00136493
9. Fukami S, Wakakura M, Inouye J. Influenza retinitis: association with influenza encephalitis. *Ophthalmology.* (2005) 219:119-21. doi: 10.1159/000083273
10. Jo T, Mizota A, Hatano N, Tanaka M. Frosted branch angiitis-like fundus following presumed influenza virus type a infection. *JPN J Ophthalmol.* (2006) 50:563-4. doi: 10.1007/s10384-006-0358-5
11. Roesel M, Heinz C, Heiligenhaus A. H1N1 and uveal effusion syndrome. *Ophthalmology.* (2010) 117:1467-67.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.03.013
12. Kawasaki A, Purvin VA, Tang R. Bilateral anterior ischemic optic neuropathy following influenza vaccination. *J Neuroophthalmol.* (1998) 18:56-9.
13. Ray CL, Dreizin IJ. Bilateral optic neuropathy associated with influenza vaccination. *J Neuroophthalmol.* (1996) 16:182-4.
14. Bienfang DC, Kantrowitz FG, Noble JL, Rayon AM. Ocular abnormalities after influenza immunization. *Arch Ophthalmol.* (1977) 95:1649.
15. Perry HD, Mallen FJ, Grodin RW, Cossari AJ. Reversible blindness in optic neuritis associated with influenza vaccination. *Ann Ophthalmol.* (1979) 11:545-50.
16. Rubinov A, Beiran I, Krasnitz I, Miller B. Bilateral optic neuritis after inactivated influenza vaccination. *Isr Med Assoc J.* (2012) 14:705-7.
17. Cangemi FE, Bergen RL. Optic atrophy following swine flu vaccination. *Ann Ophthalmol.* (1980) 12:857-63.
18. Macoul KL. Bilateral optic nerve atrophy and blindness following swine influenza vaccination. *Ann Ophthalmol.* (1982) 14:398-9.
19. Goyal S, Nazarian SM, Thayer DR, Hammond F, Petrovic V. Multiple evanescent white dot syndrome following recent influenza vaccination. *Can J Ophthalmol.* (2013) 48:e115-6. doi: 10.1016/j.cjco.2013.03.002
20. Mendrinós E, Baglivo E. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy following influenza vaccination. *Rom J Ophthalmol.* (2015) 59:52-8.
21. Weinberg J. Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol.* (2007) 57:S130-5.
22. Ghaznawi N, Virdi A, Dayan A, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Laibson PR, et al. Herpes zoster ophthalmicus: comparison of disease in patients 60 years and older versus younger than 60 years. *Ophthalmology.* (2011) 118:2242-50. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.04.002
23. Gildeen D. What does epidemiology tell us about the risk factors for HZ? *Lancet Neurol.* (2009) 8:705-6.
24. Kaufman SC. Anterior segment complication of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology.* (2008) 115:S24-32. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.10.010
25. Tugal-Tutkun I, Cimino L, Akova YA. Review for disease of the year: varicella zoster virus-induced anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* (2018) 26:171-7. doi: 10.1080/09273948.2017.1383447
26. Vrcek I, Choudhury E, Durairaj V. Herpes zoster ophthalmicus: a review for the internist. *Am J Med.* (2017) 130:21-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.08.039
27. Yawn BP, Wollan PC, St Sauver JL, Butterfield LC. Herpes zoster eye complications: rates and trends. *Mayo Clin Proc.* (2013) 88:562-70. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.03.014
28. Kahloun R, Attia S, Jelliti B, Attia AZ, Khochtali S, Yahia SB, et al. Ocular involvement and visual outcome of herpes zoster ophthalmicus: review of 45 patient from Tunisia, North Africa. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* (2014) 4:25. doi: 10.1186/s12348-014-0025-9
29. Puti LR, Shrestha GB, Shah DN, Chaudhary M, Thakur A. Ocular manifestation in herpes zoster ophthalmicus. *Nepal J Ophthalmol.* (2011) 3:165-71.
30. Marsh RJ. Herpes zoster keratitis. *Trans Ophthalmol Soc U K* (1962). (1937) 93:181-92.
31. Piebenga LW, Laibson PR. Dendritic lesion in herpes zoster ophthalmicus. *Arch Ophthalmol.* (1973) 90:268-70.
32. Mondino BJ, Brown SI, Mondzelewski JP. Peripheral corneal ulcers with herpes zoster ophthalmicus. *Am J Ophthalmol.* (1978) 86:611-4.
33. Tran KD, Falcone MM, Choi DS, Goldhardt R, Karp CL, Davis JL, et al. Epidemiology of herpes zoster ophthalmicus: recurrence and chronicity. *Ophthalmology.* (2016) 123:1469-75. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.03.005
34. Szeto SKH, Chan TCY, Wong RLM, Ng ALK, Li EYM, Jhanji V. Prevalence of ocular manifestations and visual outcomes in patients with herpes zoster ophthalmicus. *Cornea.* (2017) 36:338-42. doi: 10.1097/ICO.0000000000001046
35. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Morb Mort Wkly Rep.* (1996) 45:1-36.
36. Krall P, Kubal A. Herpes zoster stromal keratitis after varicella vaccine booster in a pediatric patient. *Cornea.* (2014) 33:988-9. doi: 10.1097/ICO.0000000000000199
37. Tavares-Da-Silva F, Co MM, Dessart C, Hervé C, Lopez-Fauqued M, Mahaux O, et al. Review of the initial post-marketing safety surveillance for the recombinant zoster vaccine. *Vaccine.* (2020) 38:3489-500.
38. Yanagi Y, Takeda M, Ohno S. Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. *J Gen Virol.* (2006) 87:2767-79.
39. Griffin DE. *Measles Virus.* In *Fields Virology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins (2013).
40. Moss WJ. Measles. *Lancet.* (2017) 390:2490-502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31463-0
41. Kayıkcioglu O, Kir E, Söyler M, Güler C, Irkeç M. Ocular findings in a measles epidemic among young adults. *Ocul Immunol Inflamm.* (2000) 8:59-62. doi: 10.1076/0927-3948(200003)811-sft059
42. Serdaroğlu A, Gücüyener K, Dursun I, Aydin K, Okuyaz C, Subaşı M, et al. Macular retinitis as a first sign of subacute sclerosing panencephalitis: the importance of early diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm.* (2005) 13:405-10. doi: 10.1080/09273940490912335
43. Bolivar P, Lebon S, Borruat F-X. Total macular atrophy in subacute sclerosing panencephalitis. *Klin Monbl Augenheilkd.* (2012) 229:428-30. doi: 10.1055/s-0031-1299167

44. Nguyen NQ, Lee AG, McClure CD, Miller G. Subretinal lesions in subacute sclerosing panencephalitis. *J AAPOS*. (1999) 3:252-4. doi: 10.1016/s1091-8531(99)70012-1
45. Green SH, Wirtschafter JD. Ophthalmoscopic findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Br J Ophthalmol*. (1973) 57:780-7.
46. Hiatt RL, Grizzard HT, McNeer P, Jabbour JT. Ophthalmoscopic manifestation of subacute sclerosing panencephalitis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. (1971) 75:344-50. doi: 10.1136/bjo.57.10.780
47. Gravina RF, Nakanishi AS, Faden A. Subacute sclerosing panencephalitis. *Am J Ophthalmol*. (1978) 86:106-9.
48. Griffin DE. Measles vaccine. *Viral Immunol*. (2018) 31:86-95. doi: 10.1089/vim.2017.0143
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
49. Perry RT, Murray JS, Gacic-Dobo M, Dabbagh A, Mulders MN, Strebel PM, et al. Progress towards regional measles elimination, worldwide, 2000-2014. *Wkly Epidemiol Rec*. (2015) 90:623-31.
PubMed Abstract | Google Scholar
50. Chan CC, Sogg RL, Steinman L. Isolated oculomotor palsy after measles immunization. *Am J Ophthalmol*. (1980) 89:446-8. doi: 10.1016/0002-9394(80)90019-7
CrossRef Full Text | Google Scholar
51. Kuniyoshi K, Hatsukawa Y, Kimura S, Fujino T, Ohguro H, Nakai R, et al. Acute bilateral photoreceptor degeneration in an infant after vaccination against measles and rubella. *JAMA Ophthalmol*. (2017) 135:478-82. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0380
52. Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Janssen HLA. Hepatitis B surface antigen onitoning and man-agement of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. (2011) 18:449-57.
53. Hadziyannis SJ, Papatheodoris GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: nat-ural history and treatment. *Semin Liver Dis*. (2006) 26:130-41.
54. Gower RG, Sausker WF, Kohler PF, Thorne GE, McIntosh RM. Small vessel vasculitis caused by hepatitis b virus immune complexes. *J Allergy Clin Immunol*. (1978) 62:222-8.
55. Tuyen, D, Gurwood AS. What are the ocular manifestation of hep B? *Rev Opt*. (2014).
56. Farthing CF, Howard RS, Thin RN. Papillitis and hepatitis B. *Br Med J (Clin Res Ed)*. (1986) 292:1712. doi: 10.1136/bmj.292.6537.1712
57. Galli M, Morelli R, Casellato A, Perna MC. Retrobulbar optic neuritis in a patient with acute type b hepatitis. *J Neurol Sci*. (1986) 72:195-200. doi: 10.1016/0022-510x(86)90007-9
58. Sood A, Midha V, Sood N, Gupta D. Hepatitis b and pupil-sparing oculomotor nerve palsy. *Clin Inf Dis*. (1999) 29:1330-1. doi: 10.1086/313449
59. Bloom JN, Rabinowicz M, Schulman ST. Uveitis complicating autoimmune chronic active uveitis. *Am J Dis Child*. (1983) 137:1175-6.
60. Murra PI, Prasad J, Rahi AH. Status of hepatitis b virus in the aetiology of uveitis in Great Britain. *Br J Ophthalmol*. (1983) 67:685-7.
61. Grob PJ, Martenet AC, Witmer R. Non specific immune parameters and hepatitis b antigens in patients with uveitis. *Mod Probl Ophthalmol*. (1976) 16:254-8.
62. London WT. Hepatitis b virus and antigen-antibody complex disease. *N Eng J Med*. (1977) 296:1528-9.
63. Ocama P, Opio C, Lee W. Hepatitis B virus infection: current status. *Am J Med*. (2005) 118:e15-413.
64. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis b virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidem Rev*. (2006) 28:112-25.
65. Fraunfelder FW, Eric BS, Fraunfelder FT. Hepatitis b vaccine and uveitis: an emerging hypothesis suggest by review of 32 case reports. *Cutan Ocul Toxic*. (2010) 29:26-9. doi: 10.3109/15569520903427717
66. Fried M, Conon D, Conzelmann M, Steinmann E. Uveitis after hepatitis b vaccination. *Lancet*. (1987) 2:631-2.
67. Baglivo E, Safran AB, Borruat FX. Multiple evanescent with the dot syndrome after hepatitis b vaccine. *Brief Rep*. (1996) 122:431-2.
68. Brezin A, Massin-Korobelnik P, Boudin M, Gaudric A, LeHoang P. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy after hepatitis B vaccine. *Arch Ophthalmol*. (1995) 113:297-300.
69. Brezin A, Lautier-Frau M, Hamedani M, Rogeaux O, LeHoang P. Visual loss and eosinophilia after recombinant hepatitis b vaccine. *Lancet*. (1993) 342:563-4. doi: 10.1016/0140-6736(93)91697-k
70. Devin F, Roques G, Disdier P, Rodor F, Weiller PJ. Occlusion of central retinal vein after hepatitis B vaccination. *Lancet*. (1996) 347:1626. doi: 10.1016/s0140-6736(96)91112-5
71. Fledelius HC. Unilateral papilloedema after hepatitis B vaccination in a migraine patient. A case report including forensic aspects. *Acta Ophthalmol Scand*. (1999) 77:722-4. doi: 10.1034/j.1600-0420.1999.770626.x
72. Muferet E, Guven S, Akyuz U, Bilgic O, Laloglu F. Optic neuritis following hepatitis B vaccination in a 9-years-old girl. *J Chin Med Ass*. (2009) 72:594-7. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70435-6
73. Anonymous. Hepatitis B vaccines: reported reactions. *World Health Org Drug Inform*. (1990) 4:129.
74. Nuzzi R, Carucci LL, Tripoli F. COVID-19 and ocular implications: an update. *J Ophthal Inflamm Infect*. (2020) 10:20.
75. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. (2020) 395:497-506.
76. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. (2020) 579:270-3.
77. Senanayake Pd, Drazba J, Shadrach K, Milsted A, Rungger-Brandle E, Nishiyama K, et al. Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. (2007) 48:3301-11.
78. Wagner J, Jan Danser AH, Derx FH, de Jong TV, Paul M, Mullins JJ, et al. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular renin-angiotensin system. *Br J Ophthalmol*. (1996) 80:159-63. doi: 10.1136/bjo.80.2.159
79. Yan Sun LL, Pan X, Jing M. Mechanism of the action between the SARS-CoV S240 protein and the ACE2 receptor in eyes. *J Virol*. (2006) 6:783-6.
80. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. (2020) 323:1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
81. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (covid-19) in Hubei province, China. *JAMA Ophthalmol*. (2020) 38:575-8.
82. Douglas KAA, Douglas VP, Moschos MM. Ocular manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): a critical review of current literature. *In Vivo*. (2020) 34:1619-28. doi: 10.21873/invivo.1195
83. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A, Hodges J, McFarlane A, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (covid-19). *Can J Ophthalmol*. (2020) 55:e125-9. doi: 10.1016/j.cjco.2020.03.003
84. Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P, et al. Covid-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. (2020) 95:221-3. doi: 10.1212/WNL.00000000000009700

85. Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol.* (2020) 104:748–51. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316304
86. Navel V, Chiambaretta F, Dutheil F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to sars-cov-2. *Am J Ophthalmol Case Rep.* (2020) 19:100735. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100735
87. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature.* (2020) 586:594–9. Google Scholar
88. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *N Engl J Med.* (2020) 383:1920–31. Google Scholar
89. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature.* (2020) 586:583–8. Google Scholar
90. Arashkia A, Jalilvand S, Mohajel N, Afchangi A, Azadmanesh K, Salehi-Vaziri M, et al. Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 spike (S) protein based vaccine candidates: state of the art and future prospects. *Rev Med Virol.* (2021) 31:e2183. doi: 10.1002/rmv.2183
91. Lee YK, Huang YH. Ocular manifestations after receiving COVID-19 vaccine: a systematic review. *Vaccines (Basel).* (2021) 9:1404. doi: 10.3390/vaccines9121404 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
92. Ng XL, Betzler BK, Testi I, Ho SL, Tien M, Ngo WK, et al. Ocular adverse events after COVID-19 vaccination. *Ocul Immunol Inflamm.* (2021) 29:1216–24. doi: 10.1080/09273948.2021.1976221
93. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* (2021) 384:403–16. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
94. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* (2021) 385:1172–83. doi: 10.1056/NEJMoa2107659
95. Shemer A, Pras E, Einan-Lifshitz A, Dubinsky-Pertsov B, Hecht I. Association of COVID-19 vaccination and facial nerve palsy: a case-control study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* (2021) 147:739–43. doi: 10.1001/jamaoto.2021.1259
96. Reyes-Capo DP, Stevens SM, Cavuoto KM. Acute abducens nerve palsy following COVID-19 vaccination. *JAAPOS.* (2021) 25:302–3.
97. Al Khames Aga QA, Alkhaffaf WH, Hatem TH, Nassir KF, Batineh Y, Dahham AT, et al. Safety of COVID-19 vaccines. *J Med Virol.* (2021) 93:6588–94. doi: 10.3389/jmed.2021.691079 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
98. Mazzatenta C, Piccolo V, Pace G, Romano I, Argenziano G, Bassi A. Purpuric lesions on the eyelids developed after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: another piece of SARS-CoV-2 skin puzzle? *J Eur Acad Dermatol Venerol.* (2021) 35:e543–5. doi: 10.1111/jdv.17340 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
99. Furer V, Zisman D, Kibari A, Rimar D, Paran Y, Elkayam O. Herpes zoster following BNT162b2mRNA Covid-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a case series. *Rheumatology.* (2021) 12:12.

EYLEA® HD

(aflibercept à 8 mg/0,07 mL pour injection)

Maintenant inscrit sur la Liste des médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec

Bayer, Inc. est fière de parrainer la Revue l'Optométriste de l'AOQ 2025

INSCRIT SUR LA LISTE DES MÉDICAMENTS REMBOURSÉS PAR LA RÉGIE DE L'ASSURANCE MALADIE DU QUÉBEC

Médicament d'exception

Critères de remboursement de la Régie de l'assurance maladie du Québec

État: Médicament d'exception

Pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en présence de néovascularisation choroïdienne. L'œil à traiter doit également satisfaire aux 3 critères suivants:

1. dimension linéaire de la lésion inférieure ou égale à 12 surfaces de disque;
2. absence d'atteinte structurelle permanente significative du centre de la macula. Cette atteinte structurelle est définie par de la fibrose, de l'atrophie ou une cicatrice disciforme chronique telle qu'elle empêche un bénéfice fonctionnel selon le prescripteur;
3. évolution de la maladie au cours des 3 derniers mois, confirmée par une angiographie rétinienne, une tomographie de cohérence optique ou des changements récents de l'acuité visuelle.

L'administration recommandée est de 1 dose de 8 mg par mois les 3 premiers mois et tous les 3 ou 4 mois par la suite. Étant donné qu'une minorité de patients pourrait bénéficier d'une administration plus fréquente, l'autorisation est donnée à raison de 1 dose par œil tous les 2 mois.

Le traitement peut être poursuivi pour les personnes chez qui un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de la maladie, est démontré à partir d'une angiographie rétinienne ou d'une tomographie de cohérence optique.

Il est à noter que l'aflibercept ne sera pas autorisé de façon concomitante avec le faricimab, le ranibizumab ou la vertéporfine pour traiter le même œil.

Pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique. L'épaisseur du centre de la rétine de l'œil à traiter doit être supérieure ou égale à 250 µm.

L'administration recommandée est de 1 dose de 8 mg par mois les 3 premiers mois et tous les 3 ou 4 mois par la suite. Étant donné qu'une minorité de patients pourrait bénéficier d'une administration plus fréquente, l'autorisation est donnée à raison de 1 dose par œil tous les 2 mois.

Le traitement peut être poursuivi pour les personnes chez qui un effet bénéfique clinique est démontré, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle mesurée sur l'échelle de Snellen et une stabilisation ou une amélioration de l'œdème maculaire évaluée à partir d'une tomographie de cohérence optique.

Il est à noter que l'aflibercept ne sera pas autorisé de façon concomitante avec le faricimab ou le ranibizumab pour traiter le même œil.

- EYLEA® HD (aflibercept pour injection) est indiqué dans le traitement:
- de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
 - de l'œdème maculaire diabétique (OMD)

Veillez consulter la monographie de produit d'EYLEA® HD à https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00076901.pdf pour obtenir des renseignements sur les contre-indications, les mises en garde, les précautions, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, la posologie et les conditions d'utilisation clinique, lesquels n'ont pas été abordés dans le présent document. Vous pouvez également obtenir la monographie en communiquant avec le Service de l'information médicale de Bayer par téléphone au 1-800-265-7382 ou par courriel à canada.medinfo@bayer.com.