



Résumé de la déclaration du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) — Recommandations du CCNI sur le fractionnement des doses du vaccin antigrippal en cas de pénurie : Préparation en cas de pandémie

Angela Sinilaite¹, Pamela Doyon-Plourde¹, Kelsey Young¹, Robyn Harrison^{2,3} au nom du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)*

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



Affiliations

¹ Secrétariat du CCNI, Agence de la santé publique du Canada

² Président du Groupe de travail du CCNI sur la grippe au moment de la rédaction de la déclaration du CCNI

³ Université de l'Alberta, Services de santé de l'Alberta, Edmonton, AB

*Correspondance :

phac.naci-ccni.aspc@canada.ca

Résumé

Contexte : Au début d'une pandémie, il est important de tenir compte de l'impact des infections respiratoires sur le système de santé et de la possibilité d'une pénurie de vaccins en raison d'une demande accrue. En cas de pénurie de vaccins antigrippaux, une stratégie d'administration de doses fractionnées du vaccin antigrippal pourrait être envisagée. Le présent article examine les données disponibles afin de déterminer l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité des doses fractionnées du vaccin antigrippal, et résume les recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) sur les stratégies de fractionnement des doses des programmes de santé publique au Canada.

Méthodes : Deux revues rapides de la littérature ont été entreprises pour évaluer l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité des doses fractionnées du vaccin antigrippal administrées par voie intramusculaire ou intradermique (ID). Le processus fondé sur des données probantes du CCNI a servi à évaluer la qualité des études admissibles, à résumer et à analyser les résultats, et à appliquer une optique d'éthique, d'équité, de faisabilité et d'acceptabilité pour formuler des recommandations.

Résultats : Il y avait peu de preuves sur l'efficacité réelle des doses fractionnées du vaccin antigrippal. Des études sur le fractionnement des doses ont été menées principalement sur des personnes en bonne santé, principalement de jeunes enfants et des nourrissons, qui ne présentaient aucun problème de santé chronique sous-jacent. Il y avait de bonnes preuves de l'immunogénicité et de la sécurité. Des problèmes de faisabilité ont été relevés dans le cas de l'utilisation par voie ID en particulier.

Conclusion : En cas d'une pénurie importante de vaccins antigrippaux au niveau de la population, le CCNI a recommandé de continuer d'administrer des doses complètes du vaccin antigrippal, mais d'accorder la priorité aux personnes considérées comme étant à haut risque de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe. Le CCNI a déconseillé l'utilisation de doses fractionnées du vaccin antigrippal, peu importe la population.

Citation proposée : Sinilaite A, Doyon-Plourde P, Young K, Harrison R, au nom du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Résumé de la déclaration du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) — Recommandations du CCNI sur le fractionnement des doses du vaccin antigrippal en cas de pénurie : Préparation en cas de pandémie. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2023;49(4):100–9. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v49i04a01f>

Mots-clés : Comité consultatif national de l'immunisation, CCNI, vaccination, vaccin antigrippal, intradermique, dose fractionnée



Introduction

La vaccination antigrippale au Canada est offerte chaque année par des programmes de vaccins antigrippaux saisonniers provinciaux et territoriaux. Bien que les programmes provinciaux et territoriaux de vaccins antigrippaux varient d'une région à l'autre du pays, tous les programmes couvrent les personnes présentant un risque élevé de conséquences graves en raison de la grippe et les personnes capables de transmettre la grippe aux personnes à risque élevé (e.g. membres de la famille, travailleurs de la santé). En raison de la rapidité à laquelle le vaccin doit être produit chaque année, tout impact important sur le processus de fabrication peut entraîner des retards dans la livraison des vaccins ou diminuer le nombre total de doses produites, ce qui peut mener à une pénurie de vaccins pour la saison. Une augmentation importante et inattendue de la demande de tels vaccins peut également donner lieu à un approvisionnement insuffisant, puisque le nombre de doses disponibles est basé sur les commandes passées principalement au printemps, avant la prochaine saison grippale. Cela pourrait être particulièrement pertinent en période de pandémie, comme c'était le cas pour la saison grippale 2020–2021, lorsque la demande accrue de vaccin contre la grippe saisonnière a été observée dans l'hémisphère sud en raison de la pandémie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Une stratégie d'administration de doses fractionnées du vaccin antigrippal (i.e. moins d'une dose complète) pourrait dès lors être envisagée, car l'utilisation de doses fractionnées permettrait aux programmes de vaccination de vacciner un plus grand nombre de personnes avec la quantité de vaccin disponible lorsque l'offre est limitée. La présente déclaration complémentaire du comité consultatif a pour objectif d'examiner les données disponibles afin de déterminer l'efficacité potentielle (EP), l'efficacité réelle (ER), l'immunogénicité et l'innocuité des doses fractionnées du vaccin antigrippal, et de fournir des conseils sur les stratégies à adopter en matière de fractionnement des doses dans l'éventualité d'une pénurie importante de vaccins antigrippaux au Canada.

Au Canada, les vaccins antigrippaux sont actuellement autorisés pour l'administration par voie intramusculaire (IM) uniquement, à l'exception du vaccin vivant atténué contre l'influenza (VVAI), qui est administré par voie intranasale. L'administration par voie intradermique (ID) n'est pas couverte par les monographies de produits de vaccin contre la grippe et serait donc considérée comme non indiquée sur l'étiquette. Aux fins de ces recommandations, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a envisagé deux stratégies différentes de fractionnement des doses : 1) l'administration IM de doses fractionnées du vaccin antigrippal; et) l'administration ID de doses fractionnées du vaccin antigrippal.

Méthodes

Pour éclairer les recommandations du CCNI, le Groupe sur les méthodes et les applications pour la comparaison indirecte (MAGIC) a entrepris deux revues rapides de la littérature par l'entremise du Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments (RIEM) au sujet des doses fractionnées du vaccin antigrippal. Les méthodes d'analyse rapide ont été précisées *a priori* dans un protocole comprenant les questions de recherche, les critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que l'évaluation de la qualité. Le Groupe de travail du CCNI sur la grippe a examiné et approuvé le protocole. Les stratégies de recherche ont été élaborées en consultation avec un bibliothécaire expérimenté en fonction de la population prédéfinie, de l'intervention, du contrôle, des résultats, du plan et de la période à l'étude, et des questions de recherche suivantes (1,2) : 1) Quelles sont l'innocuité et l'efficacité réelle des stratégies de fractionnement des doses pour l'administration par voie IM du vaccin antigrippal saisonnier?; et 2) Quelles sont l'innocuité et l'efficacité réelle des stratégies de fractionnement des doses pour l'administration par voie ID du vaccin antigrippal saisonnier?

Le groupe MAGIC a réalisé les revues, et l'Agence de la santé publique du Canada (l'Agence) a extrait des données supplémentaires (notamment des résultats sur le plan de l'immunogénicité à titre de données probantes indirectes de l'efficacité réelle de l'administration de doses fractionnées par voie IM). Pour les deux revues, les bases de données électroniques EMBASE et MEDLINE, la bibliothèque Cochrane, le registre « Cochrane Central Register of Controlled Trials » et les registres d'essais cliniques internationaux ont fait l'objet de recherches pour trouver des publications sur les vaccins administrés par voie IM au cours des 20 dernières années et des publications sur les vaccins administrés par voie ID au cours des 10 dernières années. Les recherches se sont limitées aux articles publiés en anglais. De plus, on a procédé à une recherche manuelle dans les listes de références des articles et des revues systématiques pertinentes.

Pour la revue portant sur l'administration par voie ID de doses fractionnées du vaccin antigrippal, l'équipe MAGIC du RIEM a effectué toute l'extraction des données et a réalisé une méta-analyse afin de déterminer l'efficacité réelle, l'immunogénicité et les résultats relatifs à l'innocuité. Le risque de biais des études incluses dans l'examen concernant l'administration par voie ID a été évalué à l'aide de l'outil Cochrane sur le risque de biais pour les essais randomisés.

Pour la revue portant sur les doses fractionnées administrées par voie IM, l'équipe MAGIC du RIEM a extrait les données sur l'efficacité et l'innocuité, les a résumées de manière descriptive, puis a fourni à l'Agence une liste d'études qui évaluaient les résultats sur le plan de l'immunogénicité à utiliser comme preuve indirecte de l'efficacité de l'administration de doses fractionnées



par voie IM. Le personnel technique de l'Agence a ensuite extrait les données sur l'immunogénicité des études fournies, et a résumé les données probantes de manière descriptive. Le niveau des données probantes (i.e. le devis d'étude et la qualité de la méthodologie des études) incluses dans l'examen des données sur l'administration par voie IM ont fait l'objet d'une évaluation indépendante par deux examinateurs en collaboration avec l'Agence, à l'aide des critères propres au devis d'étude définis par Harris *et al.* (3).

Une évaluation systématique de l'éthique, de l'équité, de la faisabilité et de l'acceptabilité des stratégies de dosage fractionnaire du vaccin antigrippal a également été effectuée selon les méthodes du CCNI établies (4).

L'ensemble des données probantes sur les avantages et les préjudices a été synthétisé et analysé selon le processus factuel du CCNI (5) afin de formuler des recommandations. Après un examen approfondi des preuves, le CCNI a formulé, examiné et approuvé des recommandations. Tous les détails et les résultats sont présentés dans les *Recommandations du CCNI sur le fractionnement des doses du vaccin antigrippal* (6).

Résultats

Les caractéristiques clés des études incluses dans les revues de l'équipe MAGIC du RIEM et les analyses supplémentaires de l'Agence sont résumées dans le **tableau 1**.

Tableau 1 : Caractéristiques des études incluses fournissant des données probantes liées à l'efficacité potentielle, à l'efficacité réelle et à l'immunogénicité comparatives des doses fractionnées par rapport aux doses complètes de vaccin antigrippal administrées par voies IM et ID

Auteur, année	Plan de l'étude (vaccin)	Population et cadre de l'étude	Résultats
Intramusculaire			
Antony <i>et al.</i> , 2020	Examen de la portée, y compris les ECR, les ECNR et les études observationnelles Vaccin antigrippal inactivé à dose complète	Personnes de tous âges 10 ECR ont présenté des données pertinentes pour la revue systématique (3 chez les adultes et 9 chez les enfants)	Él locaux, systémiques ou graves
Robertson <i>et al.</i> , 2019	ECR Saison grippale 2016–2017 (Dose de 7,5 mcg par rapport à la dose de 15 mcg de VII4)	Enfants en santé âgés de 6 à 35 mois • Groupe de 7,5 mcg (n = 682) • Groupe de 15 mcg (n = 682) Étude multicentrique menée aux États-Unis	Différence dans le taux de séroconversion (groupe de 15 mcg à 7,5 mcg) après la vaccination Rapports de la MGT (groupe de 15 mcg à 7,5 mcg) après la vaccination Él locaux, systémiques ou graves
Jain <i>et al.</i> , 2017	ECR Saison grippale 2014–2015 (Dose de 7,5 mcg par rapport à la dose de 15 mcg de VII4-Fluzone quadrivalent)	Enfants en santé âgés de 6 à 35 mois • Groupe de 7,5 mcg (n = 1 028) • Groupe de 15 mcg (n = 1 013) Étude multicentrique menée aux États-Unis et au Mexique	Séroprotection 28 jours (ou 56 jours pour les personnes non sensibilisées au virus) après la vaccination Séroconversion 28 jours (ou 56 jours pour les personnes non sensibilisées au virus) après la vaccination Augmentation de la MGT 28 jours (ou 56 jours pour les personnes non sensibilisées au virus) après la vaccination Él locaux, systémiques ou graves
Halasa <i>et al.</i> , 2015	ECR Le 5 octobre 2010 et le 2 mars 2012; les études ont été menées avant les saisons grippales 2010–2011 et 2011–2012 (Dose de 7,5 mcg par rapport à la dose de 15 mcg de VII3-Fluzone)	Enfants en santé âgés de 6 à 35 mois Personnes sensibilisées au virus : groupe de 7,5 mcg (n = 9) et groupe de 15 mcg (n = 21) Personnes n'ayant jamais été infectées : groupe de 7,5 mcg (n = 55) et groupe de 15 mcg (n = 119) Étude multicentrique menée aux États-Unis	Séroprotection 28 jours (personnes non sensibilisées au virus 28 jours après la 2 ^e dose du vaccin antigrippal) après la vaccination Séroconversion 28 jours (personnes non sensibilisées au virus 28 jours après la 2 ^e dose du vaccin antigrippal) après la vaccination Différence entre la MGT (groupe de 15 mcg – groupe de 7,5 mcg) 28 jours après la dernière vaccination Él locaux, systémiques ou graves



Tableau 1 : Caractéristiques des études incluses fournissant des données probantes liées à l’efficacité potentielle, à l’efficacité réelle et à l’immunogénicité comparatives des doses fractionnées par rapport aux doses complètes de vaccin antigrippal administrées par voies IM et ID (suite)

Auteur, année	Plan de l’étude (vaccin)	Population et cadre de l’étude	Résultats
Intramusculaire (suite)			
Pavia-Ruz <i>et al.</i> , 2013	ECR Saison grippale 2008–2009 (Dose de 7,5 mcg par rapport à la dose de 15 mcg de VII3-Fluarix ou Fluzone)	Enfants en santé âgés de 6 à 35 mois <ul style="list-style-type: none"> Groupe de 7,5 mcg (Fluarix) (n = 1 017) Groupe de 15 mcg (Fluarix) (n = 1 013) Groupe de 7,5 mcg (Fluzone) (n = 1 031) Étude multicentrique menée aux États-Unis, à Hong Kong, au Mexique, en Thaïlande et à Taiwan	Séroprotection 28 jours (ou 56 jours pour les personnes non sensibilisées au virus) après la vaccination Séroconversion 28 jours (ou 56 jours pour les personnes non sensibilisées au virus) après la vaccination Augmentation de la MGT après la vaccination Él locaux, systémiques ou graves
Langley <i>et al.</i> , 2012	ECR Saison grippale 2008–2009 (Dose de 7,5 mcg par rapport à la dose de 15 mcg de VII3-Flulaval ou Vaxigrip)	Enfants en santé âgés de 6 à 35 mois <ul style="list-style-type: none"> Groupe de 7,5 mcg (Flulaval) (n = 164) Groupe de 15 mcg (Flulaval) (n = 167) Groupe de 7,5 mcg (Fluzone) (n = 43) Étude multicentrique menée au Canada	Séroprotection 28 jours après la vaccination Séroconversion 28 jours après la vaccination Rapport de la MGT (15 mcg [Flulaval] ou 7,5 mcg [Flulaval]) 28 jours après la vaccination (ajustement selon les antécédents de vaccination antigrippale, le titre de départ — écart groupé) Él locaux, systémiques ou graves
Della Cioppa <i>et al.</i> , 2011	ECR Saison grippale 2008–2009 (Dose de 7,5 mcg par rapport à la dose de 15 mcg de VII3 ou de VII4)	Enfants en santé âgés de 6 à 35 mois <ul style="list-style-type: none"> Bénéficiaires du vaccin de VII3 groupe de 7,5 mcg (n = 25), groupe de 15 mcg (n = 22) et groupe de 15 mcg de IIIV3-Vaxigrip (n = 26) Bénéficiaires du vaccin de VII4 groupe de 7,5 mcg (n = 25) et groupe de 15 mcg (n = 28) Étude multicentrique menée en Finlande et en Belgique Remarque : seul un sous-ensemble de groupes d’étude pertinent à cet examen est présenté dans cet examen systématique	Séroprotection au jour 50 Séroconversion au jour 50 Augmentation de la MGT au jour 50 Él locaux, systémiques ou graves
Skowronski <i>et al.</i> , 2011	ECR Saison grippale 2008–2009 (Dose de 7.5 mcg par rapport à la dose de 15 mcg de VII3-Vaxigrip)	Enfants en santé âgés de 6 à 23 mois <ul style="list-style-type: none"> Groupe de 7,5 mcg (n = 124) Groupe de 15 mcg (n = 128) Étude multicentrique menée au Canada	Séroprotection 27 à 45 jours après la 2 ^e dose Séroconversion 27 à 45 jours après la 2 ^e dose Augmentation de la MGT après la 2 ^e dose Él locaux, systémiques ou graves
Chi <i>et al.</i> , 2010	ECR Saison grippale 2007–2008 (Dose de 9 mcg par rapport à la dose de 15 mcg de VII3-Fluzone)	Adultes de 65 ans et plus sans conditions graves ou instables <ul style="list-style-type: none"> Groupe de 9 mcg (n = 64) Groupe de 15 mcg (n = 65) Étude menée aux États-Unis	Séroprotection quatre semaines après la vaccination Él locaux, systémiques ou graves
Engler <i>et al.</i> , 2008	ECR Saison grippale 2004–2005 (Dose de 7,5 mcg par rapport à la dose de 15 mcg de VII3Fluzone)	Adultes en santé de 18 à 64 ans <ul style="list-style-type: none"> Groupe de 7,5 mcg : 18 à 49 ans (n = 284) et 50 à 64 ans (n = 276) Groupe de 15 mcg : 18 à 49 ans (n = 274) et 50 à 64 ans (n = 280) Étude multicentrique menée aux États-Unis	Rapport de risque d’une ou de plusieurs visites médicales pour des syndromes grippaux impliquant les voies respiratoires supérieures ou inférieures Différence dans la séroconversion 21 jours après la vaccination Différence dans la séroprotection 21 jours après la vaccination Él locaux, systémiques ou graves



Tableau 1 : Caractéristiques des études incluses fournissant des données probantes liées à l’efficacité potentielle, à l’efficacité réelle et à l’immunogénicité comparatives des doses fractionnées par rapport aux doses complètes de vaccin antigrippal administrées par voies IM et ID (suite)

Auteur, année	Plan de l’étude (vaccin)	Population et cadre de l’étude	Résultats
Intramusculaire (suite)			
Belshe et al., 2007	ECR Saison grippale 2006–2007 (Doses de 3 mcg, 6 mcg, 9 mcg et 15 mcg de VII3-Fluzone)	Adultes en santé de 18 à 49 ans <ul style="list-style-type: none"> • Groupe de 3 mcg (n = 29) • Groupe de 6 mcg (n = 30) • Groupe de 9 mcg (n = 32) • Groupe de 15 mcg (n = 31) Étude monocentrique menée aux États-Unis	Taux de séroconversion 28 jours après la vaccination Taux de séroprotection 28 jours après la vaccination ÉI locaux, systémiques ou graves
Kramer et al., 2006	ECR Saison grippale 2004–2005 (Dose de 7,5 mcg par rapport à la dose de 15 mcg de VII3-Fluzone)	Travailleurs de la santé adultes en santé âgés de 18 ans et plus <ul style="list-style-type: none"> • Groupe de 7,5 mcg (n = 222) • Groupe de 15 mcg (n = 222) Étude monocentrique menée aux États-Unis	Rapport de risque du diagnostic clinique de grippe (syndrome d’allure grippal) pour des personnes vaccinées avec une dose de 7,5 mcg par rapport à la dose de 15 mcg du vaccin Proportion de diagnostic clinique de grippe qui était confirmée en laboratoire
Auteur, année	Plan de l’étude (vaccin)	Population et cadre de l’étude	Résultats
Intradermique			
Egunsola et al., 2020	Revue rapide et méta-analyse, y compris les ECR, les ECNR et les études observationnelles (Administration par voie ID d’une dose de 9 mcg par rapport à l’administration par voie IM d’une dose de 15 mcg d’HA par souche de virus contenu dans le vaccin antigrippal)	Personnes de tous âges <ul style="list-style-type: none"> • 13 759 participants des ECR • 164 021 participants des études observationnelles 	Rapport de risque d’infection grippale ou de syndrome grippal de l’administration par voie ID d’une dose de 9 mcg par rapport à l’administration par voie IM d’une dose de 15 mcg d’HA par souche de virus contenu dans le vaccin antigrippal Rapport de risque du taux de séroconversion de l’administration par voie ID par rapport à la dose standard d’administration par voie IM Rapport de risque du taux de séroprotection de l’administration par voie ID par rapport à la dose standard d’administration par voie IM Risque d’ÉI locaux suite à l’administration par voie ID par rapport à l’administration par voie IM Risque d’ÉI systémiques suite à l’administration par voie ID par rapport à l’administration par voie IM

Abréviations : ECR, essai contrôlé randomisé; ECNR, essai contrôlé non randomisé; ÉI, événement indésirable; HA, hémagglutinine; ID, intradermique; IM, intramusculaire; mcg, microgramme; MGT, moyennes géométriques des titres; VII3, vaccin antigrippal trivalent inactivé; VII4, vaccin antigrippal quadrivalent inactivé

Efficacités potentielle et réelle des vaccins

Administration intramusculaire de doses fractionnées (efficacité potentielle ou efficacité réelle)

Deux essais cliniques randomisés (ECR) (7,8) ont été identifiés évaluant l’efficacité potentielle de l’administration par voie IM d’une dose fractionnée de 7,5 mcg par rapport à une dose complète de 15 mcg d’hémagglutinine (HA) par souche contenu dans le vaccin antigrippal trivalent inactivé (VII3) à prévenir les syndromes grippaux pendant la saison grippale 2004–2005 aux États-Unis. Les deux études ont été jugées de bonne qualité

selon les critères définis par Harris et al. (3). Les études n’ont pas démontré de différence d’efficacité potentielle entre la dose complète (15 mcg) et la demi-dose (7,5 mcg) du VII3 à prévenir les syndromes grippaux.

Administration intradermique de doses fractionnées (efficacité potentielle ou efficacité réelle)

Deux études (9,10) ont évalué l’efficacité potentielle de doses fractionnées du VII3 administrées par voie ID à prévenir des infections grippales confirmées en laboratoire ou les syndromes grippaux chez les adultes. Une méta-analyse de ces deux études n’a révélé aucune différence significative dans le risque



d'infection grippale confirmée en laboratoire ou du syndrome grippal après l'administration par voie ID d'une dose de 9 mcg par rapport à l'administration par voie IM d'une dose de 15 mcg d'HA par souche de virus contenu dans le vaccin antigrippal (rapport de risque groupé : 0,61, IC à 95 %, 0,19–1,91).

Immunogénicité

Dans l'ensemble, 10 ECR et une méta-analyse de 16 ECR ont rapporté des résultats d'immunogénicité pour des doses fractionnées de vaccin antigrippal administrées par voie IM ou par voie ID. Les résultats d'immunogénicité évalués par ces études comprenaient l'augmentation de la moyenne géométrique des titres (i.e. le rapport de la moyenne géométrique des titres après vaccination par rapport aux titres avant la vaccination), déterminée au moyen d'épreuve d'inhibition de l'hémagglutination (HI), le taux de séroprotection (i.e. la proportion de participants ayant des titres HI d'au moins 40 après la vaccination) et le taux de séroconversion (i.e. la proportion de participants ayant au moins quadruplé les titres HI après la vaccination, augmentation des titres HI de moins de 10 à au moins 40 après la vaccination, ou les deux).

Administration intramusculaire de doses fractionnées (immunogénicité)

Dix articles (8,11–19) ont rapporté des résultats sur le plan de l'immunogénicité de l'administration par voie IM de doses fractionnées de vaccins antigrippaux. Les 10 études étaient toutes des ECR, et considérées comme étant de bonne qualité, selon les critères définis par Harris *et al.* (3). Deux (8,11) d'entre elles ont été menées chez des adultes entre 18 et 64 ans, et une (13) a été menée chez des adultes de 65 ans et plus. Les sept autres études (13–19) ont toutes été menées chez des enfants âgés de 6 à 35 mois.

Une étude (8) chez les adultes a rapporté que les groupes d'étude ayant reçu une dose fractionnée de 7,5 mcg d'HA par souche avaient des taux de séroconversion et de séroprotection statistiquement plus faibles après la vaccination par rapport aux groupes ayant reçu la dose complète. Quatre études (15–17,19) ayant évalué statistiquement la différence d'immunogénicité entre une dose complète et une demi-dose de vaccin antigrippal chez les enfants de 6 à 35 mois ont rapporté des résultats contrastés. D'autres études (une chez les adultes et deux chez les enfants) (13,17,19) qui ont évalué des doses fractionnées variées du vaccin antigrippal (3 mcg, 6 mcg, 7,5 mcg et 9 mcg d'HA par souche) ont révélé qu'à mesure que la dose de vaccin antigrippal diminuait, la réponse immunogène diminuait aussi. Toutefois, les doses plus faibles continuaient de répondre aux critères établis de non-infériorité, malgré une réponse réduite par rapport à la dose complète (selon les critères actuels de la *Food and Drug Administration* ou les anciens critères de l'Agence européenne des médicaments).

Administration intradermique de doses fractionnées (immunogénicité)

Une méta-analyse (2) comprenait 16 ECR qui évaluaient les résultats sur le plan de l'immunogénicité pour les doses fractionnées de vaccin antigrippal administrées par voie ID. La méta-analyse n'a révélé aucune différence notable du taux de séroconversion pour les groupes ayant reçu des doses fractionnées (3 mcg, 6 mcg, 7,5 mcg ou 9 mcg d'HA par souche) par voie ID par rapport à ceux ayant reçu une dose de 15 mcg d'HA par souche administrée par voie IM, et ce, pour toutes les souches contenues dans le vaccin antigrippal. Une méta-analyse a également été effectuée pour déterminer les taux de séroprotection par rapport à une dose complète de 15 mcg d'HA par souche administrée par voie IM n'a révélé aucune différence significative pour les groupes ayant reçu une administration par voies ID à des doses de 3 mcg, 7,5 mcg ou 9 mcg d'HA par souche. De même, il n'y avait pas de différence significative dans les taux de séroconversion ou de séroprotection entre les adultes plus âgés ayant reçu la dose fractionnée de 9 mcg d'HA par souche administrée par voie ID par rapport à ceux ayant reçu la dose complète de 15 mcg d'HA par souche administrée par voie IM. Toutefois, les taux de séroprotection contre la grippe A(H1N1) étaient considérablement plus faibles pour ceux ayant reçu une dose de 6 mcg d'HA par souche par rapport à une dose complète administrée par voie IM.

Innocuité

Innocuité de la voie d'administration intramusculaire

La revue rapide a permis de relever sept études (13–19) qui évaluaient les résultats relatifs à l'innocuité (événements indésirables [ÉI] locaux, systémiques et graves) de doses fractionnées du vaccin antigrippal administrées par voie IM chez les nourrissons et les tout-petits âgés de 6 à 36 mois. Trois études ont été recensées dans la revue rapide ayant évalué l'innocuité de doses fractionnées du vaccin antigrippal administrées par voie IM chez les adultes : deux d'entre elles (8,11) portaient sur des adultes de 18 à 64 ans (18 à 49 ans, et 18 à 65 ans) et une étude (12) comprenait des adultes âgés de plus de 65 ans.

Innocuité de la voie d'administration intradermique

Vingt-trois études (9,10,12,20–39) qui évaluaient l'innocuité de l'administration du vaccin antigrippal par voie ID ont été relevées, et ont pu être incluses dans une méta-analyse effectuée par l'équipe MAGIC du RIEM. Les études relevées comprenaient différentes doses fractionnées (3 mcg, 6 mcg, 9 mcg d'HA par souche), ainsi que des doses complètes non fractionnées (i.e. 15 mcg d'HA par souche) du vaccin antigrippal administré par



voie ID. Dans l'ensemble, il existait des données probantes acceptables démontrant que les doses fractionnées de vaccin antigrippal administrées par voies IM et ID ne donnent pas lieu à une grande différence en ce qui concerne les EI graves systémiques après la vaccination contre la grippe. Aucune augmentation significative de la douleur n'a été rapportée avec l'administration du vaccin antigrippal par voie ID par rapport à l'administration par voie IM; cependant, le risque d'EI locaux tels que l'ecchymose, l'érythème, le prurit et l'enflure au site d'injection après la vaccination est considérablement plus élevé après l'administration de vaccin antigrippal par voie ID, par rapport à l'administration par voie IM.

Faisabilité

Plusieurs problèmes de faisabilité ont été identifiés lorsqu'on envisage des doses fractionnées pour les immunisations actuelles contre la grippe ou l'administration de doses de vaccin antigrippal par voie ID. Pour administrer une dose fractionnée par voie IM ou ID, il faudrait donner une quantité inférieure de vaccin pour atteindre la dose plus faible voulue, ce qui est seulement possible lorsque le vaccin antigrippal a été fourni en flacons à doses multiples, et non dans des seringues préremplies. L'administration d'un vaccin par voie ID nécessite un calibre d'aiguille différent de l'administration par voie IM, des flacons à doses multiples (qui ne sont pas toujours disponibles au milieu de la saison si les stocks diminuent) et une formation et des compétences en administration par voie ID que tous les vaccinateurs n'auront pas. Une formation importante serait également nécessaire pour s'assurer que les vaccinateurs sont équipés à l'avance pour fournir la vaccination antigrippale par voie ID, et qu'ils se sentent à l'aise de l'administrer. Le nombre de vaccinateurs autorisés et en mesure de fournir un vaccin par voie ID varie également selon la province ou le territoire.

Le volume de vaccin à administrer est élevé, même s'il s'agit d'une dose fractionnée, et il faudrait donc deux injections par voie ID si l'on utilisait des aiguilles et des seringues ordinaires plutôt qu'une seule. Des injecteurs à micro-aiguilles étaient utilisés dans la majorité des études sur l'administration du vaccin antigrippal par voie ID, méthodes pas encore autorisées ou pas largement disponibles dans les milieux canadiens. De plus, l'utilisation de doses fractionnées n'est pas couverte par les monographies de produits du vaccin antigrippal; il faudrait donc un plan novateur de communication et de consentement si on adoptait des doses différentes de celles de l'étiquette. Enfin, la mise en œuvre d'un tel programme d'immunisation par voie ID exigerait un suivi pour toute modification potentielle de programme de vaccination antigrippal saisonnier risquant un épuisement de stock, et une planification préalable devrait en tenir compte a priori étant donné que les flacons à doses multiples ne sont pas toujours disponibles à mi-saison.

Recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation pour le processus décisionnel à l'échelle des programmes de santé publique

1. En cas d'une pénurie importante de vaccins antigrippaux au niveau de la population, le CCNI recommande de continuer d'administrer des doses complètes du vaccin antigrippal, mais d'accorder la priorité aux personnes considérées comme étant à haut risque de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe. (**Forte recommandation du CCNI**)

- Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes acceptables pour recommander l'utilisation d'une dose complète de vaccin antigrippal (15 mcg ou 60 mcg d'HA par souche, selon le produit vaccinal) par rapport à une dose fractionnée pour les personnes présentant un haut risque de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, et pour les personnes susceptibles de leur transmettre la grippe. (**Données probantes de catégorie B**)

2. Le CCNI déconseille l'utilisation de doses fractionnées du vaccin antigrippal, peu importe la population. (**Recommandation facultative du CCNI**)

- Le CCNI conclut qu'il n'y a pas suffisamment de données probantes en ce moment pour recommander l'utilisation de doses fractionnées de vaccin antigrippal administrées par voie IM. (**Données probantes de catégorie I**)
- Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes acceptables démontrant que les doses fractionnées de vaccin antigrippal administrées par voie ID confèrent une réponse immunitaire suffisante, mais cette voie d'administration n'est pas possible pour le moment. (**Données probantes de catégorie B**)

Les résultats détaillés des deux revues rapides de la littérature, la justification et les considérations pertinentes pour ces recommandations se trouvent dans la Déclaration du CCNI intitulée « *Recommandations sur le fractionnement des doses du vaccin antigrippal* » (6).

Conclusion

En cas d'une pénurie importante de vaccins antigrippaux actuellement disponibles au niveau de la population, le CCNI recommande de continuer d'administrer des doses complètes du vaccin, mais d'accorder la priorité aux personnes considérées à haut risque de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe. Le CCNI déconseille l'utilisation de doses fractionnées du vaccin antigrippal, peu importe la population.



Déclaration des auteurs

A. S. — Rédaction, ébauche initiale, révision, édition
P. D. P. — Rédaction, révision, édition
K. Y. — Révision, édition
R. H. — Rédaction, révision, édition

Intérêts concurrents

Aucun.

Remerciements

Groupe de travail sur la grippe du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) au moment de la rédaction de la déclaration du CCNI :

Membres : R. Harrison (présidente), N. Dayneka, I. Gemmill, K. Klein, D. Kumar, J. Langley, J. McElhaney, A. McGeer, D. Moore, S. Smith et B. Warshawsky.

Représentants de liaison : L. Grohskopf (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], États-Unis).

Représentants d'office : L. Whitmore (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], Agence de la santé publique du Canada [ASPC]), A. Gartley (Direction générale de la santé des Premières Nations et des Inuits [DGSPNI], Services aux Autochtones Canada [SAC]) et J. Xiong (Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques [DMBR], Santé Canada [SC]).
CCNI au moment de la rédaction de la déclaration du CCNI :

Membres : C. Quach (présidente), S. Deeks (vice-présidente), J. Bettinger, N. Dayneka, P. De Wals, E. Dubé, V. Dubey, S. Gantt, R. Harrison, K. Hildebrand, K. Klein, J. Papenburg, C. Rotstein, B. Sander, S. Smith et S. Wilson.

Représentants de liaison : L. M. Bucci (Association canadienne de santé publique), E. Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), A. Cohn (CDC, États-Unis), L. Dupuis (Association des infirmières et infirmiers du Canada), J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), D. Fell (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), M. Naus (Comité canadien d'immunisation) et A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada).

Représentants d'office : D. Danoff (Direction des produits de santé commercialisés, SC), E. Henry (CIMRI, ASPC), M. Lacroix (Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique, ASPC), J. Pennock (CIMRI, ASPC), R. Pless (DMBR, SC), G. Poliquin (Laboratoire national de microbiologie, ASPC), V. Beswick-Escanlar (Défense nationale et Forces armées canadiennes), et T. Wong (DGSPNI, SAC).

Le CCNI remercie vivement les personnes suivantes de leur contribution : A. House, M. Laplante, M. Tunis, L. Zhao, et l'équipe MAGIC du Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments (RIEM).

Financement

Le travail du Comité consultatif national de l'immunisation est appuyé par l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

1. Antony J, Rios P, Williams C, Ramkissoon N, Straus SE, Tricco AC. Safety and effectiveness of dose-sparing strategies for seasonal influenza vaccine. medRxiv. 2020. DOI
2. Egunsola O, Clement F, Taplin J, Mastikhina L, Li JW, Lorenzetti DL, Dowsett LE, Noseworthy T. Intradermal versus intramuscular administration of influenza vaccination. University of Calgary, Health Technology Assessment Unit. Produced for DSEN MAGIC Team. July 21, 2020
3. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D; Methods Work Group, Third US Preventive Services Task Force. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. Am J Prev Med 2001;20(3 Suppl):21–35. DOI PubMed
4. Ismail SJ, Hardy K, Tunis MC, Young K, Sicard N, Quach C. A framework for the systematic consideration of ethics, equity, feasibility, and acceptability in vaccine program recommendations. Vaccine 2020;38(36):5861–76. DOI PubMed
5. Comité consultatif national de l'immunisation. Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes – méthodes du comité consultatif national de l'immunisation. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2009;35(ACS-1):1–10. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2009-35/methodes-comite-consultatif-national-immunisation.html>
6. Agence de la santé publique du Canada. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Recommandations sur le fractionnement des doses du vaccin antigrippal. Ottawa, ON : ASPC; 2021. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-ccni/recommandations-fractionnement-doses-vaccin-antigrippal.html#a5>
7. Kramer JS, Durham C, Schroeder T, Garrelts JC. Effectiveness of half-dose versus full-dose influenza vaccine in health care workers. Am J Health Syst Pharm 2006;63(21):2111–5. DOI PubMed



8. Engler RJ, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang CY, Cox NJ, Klimov A, Keitel WA, Nichol KL, Carr WW, Treanor JJ; Walter Reed Health Care System Influenza Vaccine Consortium. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med* 2008;168(22):2405–14. [DOI PubMed](#)
9. Nougarede N, Bisceglia H, Rozières A, Goujon C, Boudet F, Laurent P, Vanbervliet B, Rodet K, Hennino A, Nicolas JF. Nine µg intradermal influenza vaccine and 15 µg intramuscular influenza vaccine induce similar cellular and humoral immune responses in adults. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(9):2713–20. [DOI PubMed](#)
10. Chuaychoo B, Kositanont U, Rittayamai N, Niyomthong P, Songserm T, Maranetra KN, Rattanasangloet K, Nana A. The immunogenicity of the intradermal injection of seasonal trivalent influenza vaccine containing influenza A(H1N1) pdm09 in COPD patients soon after a pandemic. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(7):1728–37. [DOI PubMed](#)
11. Belshe RB, Newman FK, Wilkins K, Graham IL, Babusis E, Ewell M, Frey SE. Comparative immunogenicity of trivalent influenza vaccine administered by intradermal or intramuscular route in healthy adults. *Vaccine* 2007;25(37-38):6755–63. [DOI PubMed](#)
12. Chi RC, Rock MT, Neuzil KM. Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccination in healthy older adults. *Clin Infect Dis* 2010;50(10):1331–8. [DOI PubMed](#)
13. Skowronski DM, Hottes TS, Chong M, De Serres G, Scheifele DW, Ward BJ, Halperin SA, Janjua NZ, Chan T, Sabaiduc S, Petric M. Randomized controlled trial of dose response to influenza vaccine in children aged 6 to 23 months. *Pediatrics* 2011;128(2):e276–89. [DOI PubMed](#)
14. Langley JM, Vanderkooi OG, Garfield HA, Hebert J, Chandrasekaran V, Jain VK, Fries L. Immunogenicity and safety of 2 dose levels of a thimerosal-free trivalent seasonal influenza vaccine in children aged 6–35 months: a randomized, controlled trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012;1(1):55–63. [DOI PubMed](#)
15. Pavia-Ruz N, Angel Rodriguez Weber M, Lau YL, Nelson EA, Kerdpanich A, Huang LM, Silas P, Qaqundah P, Blatter M, Jeanfreau R, Lei P, Jain V, El Idrissi M, Feng Y, Innis B, Peeters M, Devaster JM. A randomized controlled study to evaluate the immunogenicity of a trivalent inactivated seasonal influenza vaccine at two dosages in children 6 to 35 months of age. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(9):1978–88. [DOI PubMed](#)
16. Halasa NB, Gerber MA, Berry AA, Anderson EL, Winokur P, Keyserling H, Eckard AR, Hill H, Wolff MC, McNeal MM, Edwards KM, Bernstein DI. Safety and immunogenicity of full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) compared with half-dose TIV administered to children 6 through 35 months of age. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015;4(3):214–24. [DOI PubMed](#)
17. Jain VK, Domachowske JB, Wang L, Ofori-Anyinam O, Rodríguez-Weber MA, Leonardi ML, Klein NP, Schlichter G, Jeanfreau R, Haney BL, Chu L, Harris JS, Sarpong KO, Micucio AC, Soni J, Chandrasekaran V, Li P, Innis BL. Time to change dosing of inactivated quadrivalent influenza vaccine in young children: evidence from a phase III, randomized, controlled trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6(1):9–19. [DOI PubMed](#)
18. Robertson CA, Mercer M, Selmani A, Klein NP, Jeanfreau R, Greenberg DP. Safety and immunogenicity of a full-dose, split-virion, inactivated, quadrivalent influenza vaccine in healthy children 6-35 months of age: a randomized controlled clinical trial. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(3):323–8. [DOI PubMed](#)
19. Della Cioppa G, Vesikari T, Sokal E, Lindert K, Nicolay U. Trivalent and quadrivalent MF59®-adjuvanted influenza vaccine in young children: a dose- and schedule-finding study. *Vaccine* 2011;29(47):8696–704. [DOI PubMed](#)
20. Arnou R, Eavis P, Pardo JR, Ambrozaitis A, Kazek MP, Weber F. Immunogenicity, large scale safety and lot consistency of an intradermal influenza vaccine in adults aged 18-60 years: Randomized, controlled, phase III trial. *Hum Vaccin* 2010;6(4):346–54. [DOI PubMed](#)
21. Carter C, Houser KV, Yamshchikov GV, Bellamy AR, May J, Enama ME, Sarwar U, Larkin B, Bailer RT, Koup R, Chen GL, Patel SM, Winokur P, Belshe R, Dekker CL, Graham BS, Ledgerwood JE; VRC 703 study team. Safety and immunogenicity of investigational seasonal influenza hemagglutinin DNA vaccine followed by trivalent inactivated vaccine administered intradermally or intramuscularly in healthy adults: an open-label randomized phase 1 clinical trial. *PLoS One* 2019;14(9):e0222178. [DOI PubMed](#)
22. Chuaychoo B, Kositanont U, Niyomthong P, Rittayamai N, Srisuma S, Rattanasangloet K, Wongsrisakunkaew W, Thongam J, Songserm T. Comparison of immunogenicity between intradermal and intramuscular injections of repeated annual identical influenza virus strains post-pandemic (2011-2012) in COPD patients. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16(6):1371–9. [DOI PubMed](#)



23. Chuaychoo B, Wongsurakiat P, Nana A, Kositanont U, Maranetra KN. The immunogenicity of intradermal influenza vaccination in COPD patients. *Vaccine* 2010;28(24):4045–51. [DOI PubMed](#)
24. Esposito S, Daleno C, Picciolli I, Tagliaferri L, Scala A, Prunotto G, Montinaro V, Galeone C, Principi N. Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccine in children. *Vaccine* 2011;29(44):7606–10. [DOI PubMed](#)
25. Frenck RW Jr, Belshe R, Brady RC, Winokur PL, Campbell JD, Treanor J, Hay CM, Dekker CL, Walter EB Jr, Cate TR, Edwards KM, Hill H, Wolff M, Leduc T, Tornieporth N. Comparison of the immunogenicity and safety of a split-virion, inactivated, trivalent influenza vaccine (Fluzone®) administered by intradermal and intramuscular route in healthy adults. *Vaccine* 2011;29(34):5666–74. [DOI PubMed](#)
26. Gorse GJ, Falsey AR, Johnson CM, Morrison D, Fried DL, Ervin JE, Greenberg DP, Ozol-Godfrey A, Landolfi V, Tsang PH. Safety and immunogenicity of revaccination with reduced dose intradermal and standard dose intramuscular influenza vaccines in adults 18-64 years of age. *Vaccine* 2013;31(50):6034–40. [DOI PubMed](#)
27. Hoon Han S, Hee Woo J, Weber F, Joo Kim W, Ran Peck K, Il Kim S, Hwa Choi Y, Myung Kim J. Immunogenicity and safety of Intanza®/IDflu® intradermal influenza vaccine in South Korean adults: a multicenter, randomized trial. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(9):1971–7. [DOI PubMed](#)
28. Hung IF, Levin Y, To KK, Chan KH, Zhang AJ, Li P, Li C, Xu T, Wong TY, Yuen KY. Dose sparing intradermal trivalent influenza (2010/2011) vaccination overcomes reduced immunogenicity of the 2009 H1N1 strain. *Vaccine* 2012;30(45):6427–35. [DOI PubMed](#)
29. Levin Y, Kochba E, Kenney R. Clinical evaluation of a novel microneedle device for intradermal delivery of an influenza vaccine: are all delivery methods the same? *Vaccine* 2014;32(34):4249–52. [DOI PubMed](#)
30. Ansaldi F, Orsi A, de Florentiis D, Parodi V, Rappazzo E, Coppelli M, Durando P, Icardi G. Head-to-head comparison of an intradermal and a virosome influenza vaccine in patients over the age of 60: evaluation of immunogenicity, cross-protection, safety and tolerability. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(3):591–8. [DOI PubMed](#)
31. Boonnak K, Dhitavat J, Thantamnu N, Kosoltanapiwat N, Auayporn M, Jiang L, Puthavathana P, Pitisuttithum P. Immune responses to intradermal and intramuscular inactivated influenza vaccine among older age group. *Vaccine* 2017;35(52):7339–46. [DOI PubMed](#)
32. Chan TC, Hung IF, Chan KH, Li CP, Li PT, Luk JK, Chu LW, Chan FH. Immunogenicity and safety of intradermal trivalent influenza vaccination in nursing home older adults: a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15(8):607.e5–12. [DOI PubMed](#)
33. Garg S, Thongcharoen P, Praphasiri P, Chitwarakorn A, Sathirapanya P, Fernandez S, Rungrojcharoenkit K, Chonwattana W, Mock PA, Sukwicha W, Katz JM, Widdowson MA, Curlin ME, Gibbons RV, Holtz TH, Dawood FS, Olsen SJ. Randomized Controlled Trial to Compare Immunogenicity of Standard-Dose Intramuscular Versus Intradermal Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in HIV-Infected Men Who Have Sex With Men in Bangkok, Thailand. *Clin Infect Dis* 2016;62(3):383–91. [DOI PubMed](#)
34. Hung IF, Zhang AJ, To KK, Chan JF, Li P, Wong TL, Zhang R, Chan TC, Chan BC, Wai HH, Chan LW, Fong HP, Hui RK, Kong KL, Leung AC, Ngan AH, Tsang LW, Yeung AP, Yiu GC, Yung W, Lau JY, Chen H, Chan KH, Yuen KY. Topical imiquimod before intradermal trivalent influenza vaccine for protection against heterologous non-vaccine and antigenically drifted viruses: a single-centre, double-blind, randomised, controlled phase 2b/3 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16(2):209–18. [DOI PubMed](#)
35. Hung IF, Zhang AJ, To KK, Chan JF, Li C, Zhu HS, Li P, Li C, Chan TC, Cheng VC, Chan KH, Yuen KY. Immunogenicity of intradermal trivalent influenza vaccine with topical imiquimod: a double blind randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2014;59(9):1246–55. [DOI PubMed](#)
36. Patel SM, Atmar RL, El Sahly HM, Cate TR, Keitel WA. A phase I evaluation of inactivated influenza A/H5N1 vaccine administered by the intradermal or the intramuscular route. *Vaccine* 2010;28(17):3025–9. [DOI PubMed](#)
37. Seo YB, Choi WS, Lee J, Song JY, Cheong HJ, Kim WJ. Comparison of the immunogenicity and safety of the conventional subunit, MF59-adjuvanted, and intradermal influenza vaccines in the elderly. *Clin Vaccine Immunol* 2014;21(7):989–96. [DOI PubMed](#)
38. Tsang P, Gorse GJ, Strout CB, Sperling M, Greenberg DP, Ozol-Godfrey A, DiazGranados C, Landolfi V. Immunogenicity and safety of Fluzone(R) intradermal and high-dose influenza vaccines in older adults ≥65 years of age: a randomized, controlled, phase II trial. *Vaccine* 2014;32(21):2507–17. [DOI PubMed](#)
39. Van Damme P, Arnou R, Kafaja F, Fiquet A, Richard P, Thomas S, Meghlaoui G, Samson SI, Ledesma E. Evaluation of non-inferiority of intradermal versus adjuvanted seasonal influenza vaccine using two serological techniques: a randomised comparative study. *BMC Infect Dis* 2010;10:134. [DOI PubMed](#)