

ADDENDA – Utilisation du VVAI chez les enfants et les adolescents

Déclaration du comité
consultatif (DCC)

Comité consultatif national de
l'immunisation (CCNI)±

Chapitre sur la grippe du Guide canadien
d'immunisation et Déclaration sur la vaccination
antigrippale pour la saison 2016-2017

PROTECTING CANADIANS FROM ILLNESS

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils continus et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence confirme que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait homologuer les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit uniquement. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

Cet addenda au Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et à la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2016-2017 comprend les nouvelles recommandations concernant l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué chez les enfants âgés de 2 à 17 ans.

Recommandation du CCNI : utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué chez les enfants âgés de 2 à 17 ans

Après un examen approfondi des études disponibles menées après les dernières saisons grippales, le CCNI a revu ses recommandations concernant l'utilisation du vaccin contre la grippe chez les enfants âgés de 2 à 17 ans :

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

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

Recommandation du CCNI : nécessité de poursuivre les recherches afin de combler les lacunes en matière de connaissances

Après un examen approfondi des études disponibles menées après les dernières saisons grippales, le CCNI a établi la nécessité d'effectuer davantage de recherches afin de combler les lacunes actuelles en matière de connaissances :

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

Vaccin antigrippal vivant atténué

FluMist® quadrivalent est un vaccin antigrippal vivant atténué fabriqué par MedImmune (filiale d'AstraZeneca) et administré par vaporisation intranasale. Son utilisation est approuvée au Canada pour les personnes âgées de 2 à 59 ans. Les souches grippales contenues dans FluMist® quadrivalent sont atténuées pour ne pas causer la grippe, et elles sont adaptées au froid et thermosensibles, de sorte qu'elles se répliquent dans la muqueuse nasale plutôt que dans les voies respiratoires inférieures.

La formulation trivalente du VVAI a reçu un Avis de conformité de Santé Canada en juin 2010 et a d'abord été utilisée au Canada dans le cadre des programmes d'immunisation financés par l'État durant la saison grippale 2012-2013. La formulation quadrivalente a été approuvée pour une utilisation au Canada pour la saison 2014-2015 et est utilisée depuis. Le vaccin trivalent n'existe plus au Canada.

Recommandations précédentes du CCNI

En 2011, le CCNI a recommandé de privilégier l'utilisation du VVAI chez les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans qui ne présentent pas de contre-indications au vaccin. Cette recommandation s'est fondée sur des données d'innocuité post-commercialisation et sur des études sur échantillon aléatoire contrôlées par placebo¹. Ces études ont démontré que le VVAI était sécuritaire, efficace et immunogène chez les enfants, et capable de fournir aux enfants une meilleure protection que le VTI contre les virus de la grippe (recommandation du CCNI de catégorie A). En 2013, le CCNI a mis à jour sa recommandation pour préciser que des données indiquaient qu'il était préférable d'administrer le VVAI aux jeunes enfants (de moins de 6 ans), ce vaccin étant supposément plus efficace que le VTI (catégorie A), efficacité non démontrée aussi clairement chez les enfants plus âgés (catégorie I). On s'attendait à ce que l'efficacité supérieure du VVAI par rapport à celle du VTI se prolonge au-delà de l'âge de 6 ans, mais les données probantes n'ont pas indiqué à quel âge précisément l'efficacité des deux vaccins pourrait devenir équivalente, ni à quel âge l'efficacité du VVAI pourrait devenir inférieure à celle du VTI².

Sources des données sur l'efficacité du vaccin

Les données subséquentes sur l'efficacité du VVAI proviennent principalement d'études américaines³⁻¹⁶. Seul le United States Influenza Vaccine Effectiveness Network (US Flu VE Network) a signalé l'efficacité du VVAI durant toutes les dernières saisons grippales (2010-2016) chez les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans³⁻⁶. L'étude Influenza Clinical Investigation for Children (ICICLE) effectuée par MedImmune dans le cadre de son engagement de quatre saisons (jusqu'en 2017) après commercialisation à l'égard de la Food and Drug Administration (FDA) présente des données sur l'efficacité du vaccin pour les saisons 2013-2014 à 2015-2016 chez les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans⁸⁻¹⁰. Le ministère de la Défense des États-Unis (DoD) a publié des données sur l'efficacité du VVAI chez les enfants de 2 à 17 ans à charge des membres de l'armée de l'air américaine pour les saisons grippales 2013-2014 et 2015-2016^{5,7} et chez les militaires en service pour les saisons grippales 2010-2011 à 2013-2014¹¹⁻¹⁴. Ces études américaines ont utilisé la méthode de diagnostic du test négatif³⁻¹⁴. L'étude American Household Influenza Vaccine Effectiveness (HIVE) a été menée selon une méthode différente, sur une cohorte de foyers, et a porté sur l'efficacité du VVAI et du vaccin antigrippal inactivé (VAI) chez les enfants (de 2 à 8 ans) et les adolescents (de 9 à 17 ans) durant les saisons 2012-2013 et 2013-2014^{15,16}.

Les données sur l'efficacité du VVAI à l'extérieur des États-Unis ont été fournies par le Sentinel Practitioner Surveillance Network (SPSN) pour 2013-2014 et 2015-2016^{17,18}, par l'Allemagne pour la saison 2012-2013¹⁹, par le réseau de surveillance sentinelle du Royaume-Uni pour les saisons 2013-2014 à 2015-2016²⁰⁻²² et par la Finlande pour la saison 2015-2016²³. Ces études sur l'efficacité du VVAI se sont principalement fondées sur une méthode de diagnostic de test négatif¹⁷⁻²² avec une étude de cohorte prospective²³.

Efficacité du vaccin

Saisons grippales 2010-2011, 2011-2012 et 2012-2013

Dans l'ensemble, les études chez les enfants et les adolescents (de 2 à 17 ans) indiquent une efficacité modérée et statistiquement significative (la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % ne comprend pas le zéro) du vaccin antigrippal vivant atténué trivalent contre tout type de virus de la grippe, de la grippe A(H3N2) et de la grippe B durant les saisons grippales 2010-2011 à 2012-2013^{3,19}. Le US Flu Ve Network a indiqué que les estimations de l'efficacité réelle

du VVAI et du VAI étaient comparables (avec des intervalles de confiance qui se chevauchent) et statistiquement significatives contre tout type de grippe, le virus de la grippe A(H3N2) et le virus de la grippe B au cours des saisons grippales 2010-2011 et 2012-2013, et contre tout type de grippe et le virus de la grippe A(H3N2) au cours de la saison 2011-2012 (la taille des échantillons était trop petite pour estimer l'efficacité des vaccins contre le virus de la grippe B durant cette saison)³. L'étude allemande a également indiqué une estimation élevée et statistiquement significative de l'efficacité réelle du VVAI contre tout type de grippe durant la saison grippale 2012-2013¹⁹. En revanche, le US Flu VE Network a observé que le VVAI présentait une estimation faible et non significative sur le plan statistique (l'intervalle de confiance comprend le zéro) de son efficacité contre le virus de la grippe A(H1N1) et une estimation forte et statistiquement significative de l'efficacité réelle du VAI contre le virus de la grippe A(H1N1) durant la saison grippale 2010-2011 [l'efficacité des vaccins VVAI et VAI contre le virus de la grippe A(H1N1) n'a pas été estimée pour les saisons grippales 2011-2012 ou 2012-2013 en raison de la taille limitée des échantillons]³.

Saison grippale 2013-2014

Durant la saison grippale 2013-2014, dominée par le virus de la grippe A(H1N1), les trois études américaines à méthode de diagnostic du test négatif (US Flu VE Network, DoD et ICICLE) ont indiqué des estimations d'efficacité du vaccin faibles à négatives et statistiquement non significatives pour le VVAI quadrivalent contre tout type de grippe et contre le virus de la grippe A(H1N1)^{6,8}. En revanche, l'efficacité observée du VAI était assez élevée et statistiquement significative contre tout type de grippe et contre le virus de la grippe A(H1N1) [US Flu VE Network et ICICLE]. L'étude américaine HIVE a révélé des estimations assez élevées, mais statistiquement non significatives de l'efficacité du VVAI et du VAI contre le virus de la grippe A(H1N1) chez les enfants (2 à 8 ans)¹⁶. Les investigations du fabricant ont conclu que la réduction de l'efficacité observée aux États-Unis pourrait être attribuable à la vulnérabilité de la souche du vaccin antigrippal vivant atténué A/California/7/2009(H1N1)pdm09 à la dégradation causée par la chaleur, qui pourrait être survenue pendant la distribution¹⁰.

Par la suite, le CCNI a conclu qu'il était peu probable qu'une dégradation due à la chaleur ait eu lieu au Canada durant la saison 2013-2014 en raison des règles strictes de contrôle et de surveillance de la température pendant le transport²⁴. Le CCNI a ajouté que les estimations de l'efficacité de la formulation du VVAI trivalent utilisée au Canada étaient plus élevées que celles observées dans les études américaines pour la saison 2013-2014¹⁷. Les données canadiennes du SPSN ont indiqué une estimation non ajustée élevée et statistiquement significative de l'efficacité réelle du VVAI contre tout type de grippe, avec une estimation non ajustée élevée, mais non statistiquement significative, de l'efficacité réelle du vaccin contre le virus de la grippe A(H1N1). Les deux estimations ponctuelles étaient comparables à celles du VAI, mais fondées sur des échantillons de petite taille avec de grands intervalles de confiance¹⁷. Vu ces conclusions, le CCNI a continué de recommander de privilégier l'utilisation du VVAI chez les enfants et les adolescents, en s'engageant à continuer de surveiller l'efficacité du VVAI au cours des futures saisons^{24,25}. Bien qu'avec une taille d'échantillon également limitée, un essai clinique randomisé par grappes canadien mené auprès d'enfants et d'adolescents durant la saison grippale 2013-2014 a conclu à un meilleur résultat du VVAI par rapport au VAI²⁶.

Vu les préoccupations concernant la thermostabilité après les investigations menées sur la faible efficacité du VVAI contre le virus de la grippe A(H1N1) aux États-Unis, le fabricant a remplacé la souche A/California/7/2009(H1N1)pdm09 par une souche antigénique semblable (A/Bolivia/559/2013) ayant une thermostabilité supérieure pour la saison 2015-2016.

Saison grippale 2014-2015

La saison grippale 2014-2015 a été dominée par la dérive antigénique des virus A(H3N2). Deux études américaines (US Flu VE Network et ICICLE)^{4, 10} et le réseau de surveillance sentinelle du Royaume-Uni²² ont indiqué une estimation faible à négative statistiquement non significative de l'efficacité du VVAI et du VAI contre tout type de virus et le virus de la grippe A(H3N2) [à l'exception de l'étude ICICLE, qui a signalé une estimation faible, mais statistiquement significative, de l'efficacité réelle du VAI contre le virus de la grippe A(H3N2)⁹]. Aucune estimation de l'efficacité du VVAI contre le virus de la grippe A(H1N1) n'était disponible. La prédominance de la dérive antigénique du virus de la grippe A(H3N2) a été avancée comme explication des estimations de l'efficacité réduite du vaccin contre le virus de la grippe A(H3N2) de manière générale; on a observé une efficacité supérieure contre des virus moins fréquents apparentés au virus A(H3N2) aux États-Unis⁴ ainsi qu'avec le VAI au Canada²⁷.

Saison grippale 2015-2016

Au cours de la saison grippale 2015-2016, caractérisée par une circulation prédominante du virus de la grippe A(H1N1), deux études américaines (DoD et ICICLE)^{5,9}, les données du Royaume-Uni²⁰ et une étude de cohorte menée par le National Institute for Health and Welfare de Finlande²³ ont indiqué une efficacité modérée et statistiquement significative du VVAI contre tout type de grippe (46 à 58 %) chez les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans. Dans l'analyse non ajustée du SPSN canadien, l'efficacité du VVAI contre tout type de grippe (74 %) était également statistiquement significative, mais avec de larges intervalles de confiance¹⁸. Toutefois, le US Flu VE Network a révélé une faible efficacité, non statistiquement significative, du VVAI contre tout type de grippe (3 %)⁵. Les quatre études, comprenant des données sur l'efficacité du VVAI et du VAI (US Flu VE Network, DoD, ICICLE et l'étude finlandaise) ont indiqué une estimation ponctuelle de l'efficacité inférieure pour le VVAI par rapport au VAI pour tout type de grippe; cependant, seul le US Flu VE Network a montré une différence statistiquement significative (intervalles de confiance sans chevauchement) entre le VVAI et le VAI^{5,9,23}. Dans l'analyse non ajustée, le SPSN canadien a signalé des estimations ponctuelles comparables de l'efficacité du VVAI (74 %) et du VAI (63 %) contre tout type de grippe, mais avec de larges intervalles de confiance qui se chevauchent¹⁸.

Dans une analyse spécifique du virus de la grippe A(H1N1), deux des cinq études reposant sur la méthode de diagnostic du test négatif (ICICLE et SPSN canadien) ont conclu à des estimations comparables, mais non significatives sur le plan statistique, de l'efficacité du VVAI, soit d'environ 50 %, avec de grands intervalles de confiance^{9,18}. Deux autres études américaines fondées sur la méthode de diagnostic par test négatif (US Flu VE Network, DoD) ont indiqué des estimations d'efficacité plus faibles (-21 %, 15 %) avec des intervalles de confiance chevauchant le zéro qui correspondaient davantage à une absence de vaccination⁵. Les estimations ponctuelles de l'efficacité du VVAI contre le virus de la grippe A(H1N1) étaient inférieures à celles du VAI dans les quatre études (ICICLE, DoD, US Flu VE Network, SPSN), mais seul le US Flu VE Network a indiqué une estimation d'efficacité beaucoup plus faible pour le VVAI (intervalles de confiance ne se chevauchant pas). Les estimations de l'efficacité du vaccin contre le virus de la grippe A(H1N1) de l'étude du Royaume-Uni ne sont actuellement pas publiques. L'étude de cohorte prospective finlandaise n'a pas généré d'estimation de l'efficacité de sous-types précis.

L'efficacité du VVAI contre le virus de la grippe A(H3N2) n'a été signalée que dans une étude (DoD), qui a conclu à une estimation de l'efficacité modérée et statistiquement non significative⁵.

Décisions concernant l'utilisation du VVAI dans d'autres pays en 2016-2017

D'après les données du US Flu VE Network indiquant que le VVAI n'a apporté aucun bénéfice en matière de protection au cours de la saison grippale 2015-2016, dominée par la grippe A(H1N1), ni aucune preuve de son efficacité contre les souches dominantes en circulation au cours des deux saisons grippales précédentes (2013-2014 et 2014-2015), le Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) des États-Unis a recommandé, lors de sa réunion de juin 2016, que le VVAI ne soit pas utilisé pendant la saison grippale 2016-2017²⁸. L'utilisation du VVAI continue d'être recommandée pour les enfants au Royaume-Uni et en Finlande pour la saison 2016-2017²⁹. Des études menées dans ces deux pays et au Canada ont révélé l'effet protecteur global statistiquement significatif du VVAI chez les enfants pendant la saison 2015-2016, même si la taille des échantillons a limité la précision des estimations^{18,20,23}. Après un examen des données de fabrication et des données cliniques appuyant l'homologation du vaccin ainsi que de l'ensemble des données probantes présentées lors de la réunion de l'ACIP en juin 2016, la FDA des États-Unis a déterminé qu'il n'était pas nécessaire, pour le moment, d'établir des mesures réglementaires précises pour l'administration du VVAI; il continue d'ailleurs de trouver que les bénéfices du VVAI quadrivalent l'emportent sur tout risque éventuel³⁰. Le VVAI quadrivalent demeure homologué aux fins d'utilisation aux États-Unis. La FDA a pris cette détermination en tenant compte des limites des études d'observation de l'estimation et de la variabilité saisonnière de l'efficacité du vaccin.

Recommandations du CCNI

Après une étude approfondie des données disponibles sur l'efficacité du vaccin au cours des dernières saisons grippales, le CCNI conclut que les données probantes actuelles confirment que le VVAI confère une protection contre la grippe comparable à celle que procure le VAI dans divers autres pays. Les résultats d'études antérieures et l'expérience clinique indiquent également que le VVAI est un vaccin sûr. Par conséquent, le CCNI recommande l'utilisation de l'un des vaccins antigrippaux suivants chez les enfants qui ne présentent pas de contre-indications au vaccin : vaccin vivant atténué (VVAI), vaccin quadrivalent inactivé (VQI) ou vaccin trivalent inactivé (VTI). Les données probantes actuelles ne justifient pas une recommandation de l'utilisation *préférentielle* du VVAI chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans. Toutefois, les données de l'étude d'observation examinées mettent en évidence la difficulté de confirmer l'efficacité du VVAI et du VAI lorsque les estimations ponctuelles par sous-type de grippe sont calculées à partir d'échantillons de petite taille associés à de grands intervalles de confiance. Par conséquent, tout en formulant cette recommandation, le CCNI reconnaît la nécessité de continuer à surveiller étroitement les données sur l'efficacité du VVAI par sous-type de grippe et l'efficacité relative du VVAI par rapport à celle du VAI.

Lacunes de connaissances

Les raisons expliquant la discordance, selon les études, entre les estimations de l'efficacité du vaccin en 2015-2016 sont inconnues à l'heure actuelle, mais cette discordance pourrait s'expliquer par des mécanismes biologiques, des problèmes méthodologiques, ou les deux; par exemple, des biais dans la conception des études d'observation et des facteurs statistiques (taille des échantillons) limitant la précision des estimations de l'efficacité du vaccin. La faible

efficacité du VVAI contre le virus de la grippe A(H1N1) révélée dans certaines études pourrait s'expliquer par un changement du profil sérologique de la population après la pandémie de grippe A(H1N1), par des niveaux plus élevés d'interférences avec la réplication du virus produites par un anticorps préexistant dans la population, par une éventuelle interférence concurrentielle avec la réplication virale de virus vivants du vaccin quadrivalent et par le résultat sous-optimal du nouveau composant du VVAI A/Bolivia/559/2013(H1N1) pour des raisons qui n'ont pas encore été déterminées. Étant donné ces lacunes en matière de connaissances scientifiques, le CCNI encourage vivement la recherche multidisciplinaire (p. ex. épidémiologique, immunologique et virologique) dans ce domaine.

La vaccination antigrippale est recommandée pour toutes les personnes au Canada âgées d'au moins 6 mois qui ne présentent pas de contre-indications aux vaccins homologués aux fins d'utilisation. Par conséquent, la vaccination antigrippale annuelle représente un investissement important et continu en matière de santé publique. L'évaluation des vaccins et des programmes de santé publique contre la grippe saisonnière s'appuie sur des recherches et des systèmes de surveillance sentinelle présentant des tailles d'échantillons suffisantes pour générer des estimations de l'efficacité potentielle et réelle des vaccins, par exemple en fonction de l'âge, du type de vaccin et du mode d'administration, du sous-type de grippe et de la séquence génétique. Par conséquent, le CCNI recommande vivement que suffisamment de ressources soient consacrées à l'approfondissement des recherches liées à la grippe et à l'amélioration des systèmes de surveillance sentinelle au Canada. L'approfondissement des recherches permettrait de mieux évaluer l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux, de mieux communiquer à la population les recommandations canadiennes en matière de vaccination antigrippale et d'optimiser les résultats de cet investissement considérable.

REMERCIEMENTS

† **Membres du CCNI** : D^r I. Gemmill (président), D^{re} C. Quach-Thanh (vice-présidente), D^{re} N. Dayneka, D^{re} S. Deeks, D^{re} B. Henry, M^{me} S. Marchant-Short, D^{re} M. Salvadori, D^{re} N. Sicard, D^{re} W. Vaudry, D^r D. Vinh, D^r R. Warrington.

Anciens membres du CCNI : D^{re} D. Kumar.

Agents de liaison : D^{re} J. Blake (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), D^r J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), D^{re} J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), D^r M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D^{re} C. Mah (Association canadienne de santé publique), D^{re} D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), D^{re} A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada), M^{me} E. Sartison (Comité canadien d'immunisation).

Ancienne agente de liaison : D^{re} C. Weinbaum (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis).

Représentants d'office : D^{re} (Capc) K. Barnes (ministère de la Défense nationale et Forces armées canadiennes), M^{me} G. Charos (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada et Comité canadien d'immunisation), D^{re} G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), D^r J. Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada), M^{me} J. Pennock (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada), D^r R. Pless (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada), D^r T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada).

† La présente déclaration a été préparée par le D^r R. Stirling, le D^r L. Zhao, M^{me} L. Cochrane et le D^{re} W. Vaudry, et a été approuvée par le CCNI.

Autres personnes que le CCNI remercie pour leur contribution : D^{re} L. Grohskopf, D^{re} J. Langley, D^{re} J. McElhaney, D^{re} A. McGeer, D^{re} M. Naus, D^{re} D. Skowronski, D^{re} B. Warshawsky et D^{re} J. Xiong.

Références

1. Ambrose C. 2015-16 US influenza vaccine effectiveness: Influenza Clinical Investigation for Children (ICICLE) Study. Présenté à l'Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta. 2016.
2. Caspard H, Gaglani M, Clipper L, *et al.* Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children 2-17 years of age in 2013-2014 in the United States. *Vaccine*. 2016;34(1):77-82.
3. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP votes down use of LAIV for 2016-2017 flu season. 2016. Consulté le 30 juillet 2016. Accès : <http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0622-laiv-flu.html>
4. Chung JR, Flannery B, Thompson MG, *et al.* Seasonal effectiveness of live attenuated and inactivated influenza vaccine. *Pediatrics*. 2016;137(2):1-10.
5. Coelingh K. Update on Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV). Présenté au Groupe de travail sur l'influenza du Comité consultatif national de l'immunisation, Ottawa. 2015.
6. Comité consultatif national de l'immunisation. Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2015-2016. 2015. Consulté le 30 juin 2016. Accès : <http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/flu-2015-grippe-fra.php>
7. Comité consultatif national de l'immunisation. L'avis du Comité consultatif national de l'immunisation concernant l'efficacité des vaccins antigrippaux vivants atténués chez les jeunes enfants. 2015. Consulté le 30 juin 2016. Accès : http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/opinion_laiv-avis_vvai-fra.php
8. Comité consultatif national de l'immunisation. Modification du libellé concernant la recommandation du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) concernant l'administration du vaccin vivant atténué contre l'influenza chez les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans en bonne santé. 2013. Consulté le 22 juillet 2016. Accès : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/13vol39/acs-dcc-4/rev-fra.php>
9. Comité consultatif national de l'immunisation. Recommandations relatives à l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué (FluMist[®]) : Déclaration complémentaire sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012. Relevé des maladies transmissibles au Canada, vol. 37 (DCC-7), 2011.
10. Cost A. Influenza vaccine effectiveness: Air Force children, 2013-2014 influenza season. Présenté à l'Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta. 2014.
11. Cost AA, Hiser MJ, Hu Z, *et al.* Brief report: mid-season influenza vaccine effectiveness estimates for the 2013-2014 influenza season. *MSMR*. 2014;21(6):15-7.
12. Eick-Cost AA, Hu Z, Cooper MJ, *et al.* Mid-season influenza vaccine effectiveness for the 2012-2013 influenza season. *MSMR*. 2013;20(3):15-6.
13. Eick-Cost AA, Tastad KJ, Guerrero AC, *et al.* Effectiveness of seasonal influenza vaccines against influenza-associated illnesses among US military personnel in 2010-11: a case-control approach. *PLoS One*. 2012;7(7):e41435.
14. Flannery B, Chung J. Influenza vaccine effectiveness, including LAIV vs IIV in children and adolescents, US Flu VE Network, 2015-16. Présenté à l'Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta. 2016. Consulté le 21 juillet 2016. Accès : <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2016-06/influenza-05-flannery.pdf>
15. Flannery B, Clippard J. End-of-season influenza vaccine effectiveness estimates for the 2014-15 season: US Influenza Vaccine Effectiveness (Flu VE) Network. Présenté à l'Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta. 2015. Consulté le 30 juin 2016. Accès : <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2015-06/flu-02-flannery.pdf>

16. Flannery B. LAIV vs IIV effectiveness: Summary of evidence since 2009. Présenté à l'Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta. 2016. Consulté le 21 juillet 2016. Accès : <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2016-06/influenza-07-flannery.pdf>
17. Helmeke C, Gräfe L, Imscher HM, *et al.* Effectiveness of the 2012/13 trivalent live and inactivated influenza vaccines in children and adolescents in Saxony-Anhalt, Germany: a test-negative case-control study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122910.
18. Kwong JC, Pereira JA, Quach S, *et al.* Randomized evaluation of live attenuated vs. inactivated influenza vaccines in schools (RELATIVES) cluster randomized trial: Pilot results from a household surveillance study to assess direct and indirect protection from influenza vaccination. *Vaccine*. 2015;33(38):4910-5.
19. MacIntosh VH, Tastad KJ, Eick-Cost AA. Mid-season influenza vaccine effectiveness 2011-2012: a Department of Defense Global, Laboratory-based, Influenza Surveillance System case-control study estimate. *Vaccine*. 2013;31(13):1651-5.
20. Nohynek H. Seasonal childhood influenza vaccinations: Experiences from Finland. Présenté à la Nordic Vaccine Meeting, Islande. 2016.
21. Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, *et al.* Influenza vaccine effectiveness in households with children during the 2012-2013 season: assessments of prior vaccination and serologic susceptibility. *J Infect Dis*. 2015;211(10):1519-28.
22. Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, *et al.* Substantial influenza vaccine effectiveness in households with children during the 2013-2014 influenza season, when 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus predominated. *J Infect Dis*. 2016;213(8):1229-36.
23. Pebody R, Warburton F, Andrews N, *et al.* Effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/15 end of season results. *Euro Surveill*. 2015;20(36).
24. Pebody RG, Green HK, Andrews N, *et al.* Uptake and impact of a new live attenuated influenza vaccine programme in England: early results of a pilot in primary school-age children, 2013/14 influenza season. *Euro Surveill*. 2014;19(22).
25. Public Health England. Child flu vaccine plays important role in annual flu programme. 2016. Consulté le 30 juin 2016. Accès : <https://www.gov.uk/government/news/child-flu-vaccine-plays-important-role-in-annual-flu-programme>
26. Public Health England. Influenza vaccine effectiveness in adults and children in primary care in the UK: provisional end-of-season results 2015-16. 2016. Consulté le 28 juin 2016. Accès : [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/530756/Influenza vaccine effectiveness in primary care in children.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/530756/Influenza_vaccine_effectiveness_in_primary_care_in_children.pdf)
27. Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, *et al.* A perfect storm: Impact of genomic variation and serial vaccination on low influenza vaccine effectiveness during the 2014-2015 season. *Clin Infect Dis*. 2016;63(1):21-32.
28. Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, *et al.* Integrated sentinel surveillance linking genetic, antigenic, and epidemiologic monitoring of influenza vaccine-virus relatedness and effectiveness during the 2013-2014 influenza season. *J Infect Dis*. 2015;212(5):726-39.
29. Skowronski DM. Live attenuated influenza vaccine (LAIV) vs. inactivated influenza vaccine (IIV): summary of effectiveness evidence since 2009. Présenté au Groupe de travail sur l'influenza du Comité consultatif national de l'immunisation, Ottawa. 2016.
30. U.S. Food and Drug Administration. FDA Information Regarding FluMist Quadrivalent Vaccine. 2016. Consulté le 30 juin 2016. Accès : <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm508761.htm>