

# Une déclaration d'un 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

PROTÉGER LES CANADIENS CONTRE LES MALADIES

**PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS,  
À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.**

— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:

An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2016-2017

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

Date de publication : Mai 2016

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou [copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca](mailto:copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca).

Cat. : HP37-25F-PDF  
ISBN : 2371-5383  
Pub. : 160157

## PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (l'ASPC) des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence reconnaît 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 des monographies de produit pertinentes. Les indications et les autres renseignements figurant dans la présente déclaration peuvent différer de l'information contenue dans les monographies de produit des fabricants des vaccins au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et n'en ont démontré l'innocuité et l'efficacité que dans le cadre d'une utilisation conforme à celle décrite dans les monographies de produits. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence régissant les conflits d'intérêts, en déclarant notamment chaque année les conflits d'intérêts possibles.

## **TABLE DES MATIÈRES**

I. INTRODUCTION .....	1
Renseignements nouveaux ou mis à jour pour 2016-2017 .....	1
Contexte .....	1
II. INFORMATION CLINIQUE POUR LES VACCINATEURS (GUIDE CANADIEN D'IMMUNISATION).....	2
Renseignements clés .....	3
Épidémiologie .....	4
Préparations offertes au Canada.....	6
Efficacité potentielle, efficacité réelle et immunogénicité .....	7
Indications.....	8
Choix du vaccin antigrippal saisonnier .....	10
Administration des vaccins.....	12
Innocuité et effets secondaires du vaccin .....	14
Contre-indications et précautions .....	16
III. PERSONNES POUR LESQUELLES LE VACCIN EST PARTICULIÈREMENT RECOMMANDÉ : RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES .....	18
Personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe.....	18
Personnes susceptibles de transmettre la grippe à des personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe .....	21
Autres .....	22
IV. PRÉPARATIONS VACCINALES OFFERTES AU CANADA .....	23
Vaccins antigrippaux inactivés .....	23
Vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI) .....	34
Administration concomitante d'autres vaccins .....	36
Autres considérations concernant l'innocuité du vaccin.....	37
V. CHOIX DU VACCIN.....	39
Considérations relatives aux enfants.....	39
Adultes.....	42
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	45
REMERCIEMENTS (PAR ORDRE ALPHABÉTIQUE) .....	46
ANNEXES.....	47
RÉFÉRENCES .....	52

## I. INTRODUCTION

Le présent document, intitulé *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*, met à jour les recommandations du CCNI concernant l'utilisation de vaccins antigrippaux saisonniers.

### RENSEIGNEMENTS NOUVEAUX OU MIS À JOUR POUR 2016-2017

#### Choix de produit vaccinal pour les adultes âgés de 65 ans ou plus (voir la section V)

Le vaccin antigrippal Fluzone<sup>MD</sup> Haute dose a été approuvé au Canada pour une administration aux adultes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans. Fluzone<sup>MD</sup> Haute dose est un vaccin trivalent antigrippal inactivé contenant 60 µg d'hémagglutinine (HA) par souche (comparativement à 15 µg de HA par souche dans une dose normale), administré en dose de 0,5 mL par injection intramusculaire (voir les caractéristiques du produit à l'annexe A). Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a examiné les données probantes disponibles et conclut que le vaccin antigrippal trivalent inactivé à forte dose chez les personnes âgées devrait offrir une protection supérieure comparativement aux vaccins par voie intramusculaire à dose standard.

#### Adultes atteints de troubles neurologiques ou du développement neurologique

D'après l'examen préliminaire de la documentation et l'opinion d'experts, et conformément aux recommandations des autres pays, le CCNI inclut désormais les adultes atteints de troubles neurologiques ou du développement neurologique parmi les groupes pour lesquels la vaccination antigrippale est particulièrement recommandée.

## CONTEXTE

Les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) relativement à la composition des vaccins antigrippaux (<http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/>, en anglais uniquement) sont habituellement publiées en février de chaque année en vue de la prochaine saison. L'OMS recommande, dans la mesure du possible, que les vaccins quadrivalents contre la grippe saisonnière contiennent les trois virus recommandés pour le vaccin trivalent, ainsi que la lignée du virus grippal B qui n'est pas présente dans le vaccin trivalent.

Le Groupe de travail sur l'influenza (GTI) formule les recommandations sur la vaccination antigrippale annuelle à utiliser au Canada et les soumet à l'attention du CCNI. L'élaboration de ces recommandations passe par l'examen de diverses questions, notamment les suivantes : le fardeau de la maladie et les populations cibles, l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité potentielle et réelle des vaccins contre la grippe, les calendriers de vaccination, ainsi que d'autres aspects de la vaccination antigrippale. Les détails du processus d'élaboration des déclarations du CCNI fondé sur des données probantes figurent dans le document Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes – Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation (RMTC, janvier 2009).

Les prestataires de soins de santé au Canada peuvent offrir le vaccin contre la grippe saisonnière lorsqu'il devient disponible, étant donné que l'activité grippale saisonnière peut

commencer dès novembre dans l'hémisphère Nord. Les décisions concernant le moment précis de la vaccination dans un endroit ou une région géographique donné doivent être prises en tenant compte des facteurs épidémiologiques locaux (activité grippale, moment d'apparition et intensité), des moments opportuns pour la vaccination, ainsi que d'autres considérations liées aux programmes. Il est possible d'obtenir d'autres conseils concernant le calendrier des programmes de vaccination contre la grippe en consultant les organismes locaux de santé publique.

Même s'il est préférable d'administrer le vaccin avant le début de la saison grippale, on peut quand même l'administrer jusqu'à la fin de la saison, bien que son utilité puisse être compromise si l'exposition au virus de la grippe a déjà eu lieu. Les vaccinateurs doivent profiter de toutes les occasions qui se présentent pour administrer le vaccin antigrippal aux personnes à risque qui n'ont pas été vaccinées pendant la saison en cours, même après l'observation d'une activité grippale dans la collectivité.

La décision d'inclure certains vaccins antigrippaux dans les programmes provinciaux et territoriaux publics dépend de multiples facteurs, tels que l'évaluation des coûts et des avantages, ainsi que d'autres critères relatifs aux programmes et aux opérations, comme la durée de conservation du vaccin et les stratégies de mise en œuvre. Les produits ne seront pas tous offerts dans l'ensemble des provinces et des territoires, et la disponibilité de certains produits pourrait être limitée; il faut donc consulter les autorités de la province ou du territoire pour connaître les produits qui y sont offerts.

## **II. INFORMATION CLINIQUE POUR LES VACCINATEURS (GUIDE CANADIEN D'IMMUNISATION)**

Le *Guide canadien d'immunisation* est rédigé principalement à l'intention des fournisseurs de soins de santé (cliniciens de première ligne, professionnels de la santé publique), mais il est également utilisé par les responsables des politiques, les planificateurs de programmes et le grand public. Ce Guide s'est avéré un sommaire convivial et digne de confiance sur les déclarations sur les vaccins fournies par le CCNI depuis plus de 40 ans.

L'information figurant dans cette section, « Information clinique pour les vaccinateurs », remplace le chapitre sur la grippe du *Guide canadien d'immunisation* et est adaptée aux fins d'inclusion dans la version révisée de la *Déclaration sur la vaccination antigrippale* du CCNI. Étant donné qu'une nouvelle déclaration du CCNI sur la grippe saisonnière est requise chaque année, l'utilisateur pourra accéder rapidement à l'information dont il a besoin dans un seul document, qu'il s'agisse de l'information pertinente liée au vaccin antigrippal rédigée principalement pour les vaccinateurs de première ligne qui se trouve dans cette section, ou de l'information technique plus détaillée qui figure dans le reste de cette déclaration, à partir de la section III.



## RENSEIGNEMENTS CLÉS

<p><b>Quoi</b></p>	<p>La grippe est une infection respiratoire principalement causée par les virus de la grippe A et B. Au Canada, la grippe survient chaque année, généralement à la fin de l'automne et en hiver. Les symptômes incluent habituellement l'apparition soudaine d'une forte fièvre, de frissons, d'un mal de gorge, d'une toux et de douleurs musculaires. Les autres symptômes courants comprennent notamment des maux de tête, une perte d'appétit, une fatigue et un coryza. La grippe peut également provoquer des nausées, des vomissements et de la diarrhée, en particulier chez les enfants. La plupart des personnes se rétablissent en 7 à 10 jours, mais certaines risquent davantage de contracter des complications plus graves, comme la pneumonie.</p> <p>L'utilisation des vaccins antigrippaux inactivés ou vivants atténués est autorisée au Canada; certains se présentent sous forme de préparations trivalentes et d'autres de préparations quadrivalentes.</p> <p>Le vaccin antigrippal est sûr et bien toléré. Le vaccin antigrippal ne peut pas provoquer la grippe. En effet, les vaccins antigrippaux inactivés ne contiennent pas de virus vivant et les virus des vaccins antigrippaux vivants atténués sont affaiblis de sorte qu'ils ne puissent pas provoquer la grippe.</p>
<p><b>Qui</b></p>	<p>La vaccination antigrippale est recommandée pour toute personne d'un âge supérieur ou égal à 6 mois (en tenant compte des indications et des contre-indications liées à l'âge propres à chaque produit), et plus particulièrement pour les personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe (y compris toutes les femmes enceintes), pour les personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à haut risque, ainsi que pour les autres personnes mentionnées au <b>tableau 1</b>.</p>
<p><b>Comment</b></p>	<p>Les risques et les avantages de la vaccination antigrippale doivent être abordés avant la vaccination, de même que les risques associés au fait de ne pas recevoir le vaccin.</p> <p><b>Dose et calendrier</b></p> <p>On doit administrer chaque année une dose de vaccin antigrippal aux enfants qui ont déjà reçu le vaccin contre la grippe saisonnière ainsi qu'aux adultes. Les enfants de 6 mois à moins de 9 ans qui se font vacciner pour la première fois de leur vie contre la grippe saisonnière doivent recevoir 2 doses du vaccin, à au moins 4 semaines d'intervalle entre les doses. La voie d'administration et la dose varient selon le produit (voir le <b>tableau 3</b>). À l'exception des vaccins antigrippaux trivalents inactivé (VTIa) avec adjuvant pour les enfants, (p. ex. Flud Pédiatrique<sup>MC</sup>), la dose des vaccins inactivés administrés par voie intramusculaire (IM) est de 0,5 mL pour tous les groupes d'âge. Dans le cas de Flud Pédiatrique<sup>MC</sup>, disponible pour les enfants âgés de 6 à moins de 24 mois, la dose est de 0,25 mL.</p> <p><b>Contre-indications et précautions</b></p> <p>Le vaccin contre la grippe ne doit pas être administré aux personnes qui ont déjà eu une réaction anaphylactique à une dose antérieure de vaccin antigrippal ou à l'un des composants du vaccin (à l'exception des œufs) ou qui ont présenté un syndrome de Guillain-Barré (SGB) dans les six semaines suivant la vaccination</p>

	<p>antigrippale.</p> <p>Le CCNI a conclu que les personnes allergiques aux œufs pourraient recevoir la dose complète du vaccin trivalent inactivé (VTI) et du vaccin quadrivalent inactivé (VQI) contre la grippe sans subir au préalable de test cutané. Le vaccin peut être administré dans tout lieu où se fait habituellement la vaccination (voir la section V pour plus de précisions). Les vaccinateurs doivent toutefois être prêts et avoir en tout temps l'équipement nécessaire pour intervenir en cas d'urgence provoquée par l'administration du vaccin. Le vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI) ne doit pas être administré aux personnes allergiques aux œufs, puisque ce vaccin n'a pas encore été étudié en présence d'une telle allergie.. D'autres contre-indications s'appliquent au VVAI (voir la rubrique « Contre-indications » de la section II pour plus de précisions).</p> <p>Pour les personnes atteintes de maladies aiguës graves, l'administration du vaccin antigrippal saisonnier doit habituellement être reportée jusqu'à ce que les symptômes de ces personnes se soient atténués. Cependant, la présence d'une maladie aiguë mineure, accompagnée ou non de fièvre, ne doit pas entraîner le report de la vaccination. Si la personne est atteinte d'une forte congestion nasale pouvant empêcher le VVAI d'atteindre la muqueuse nasopharyngienne, il est possible d'administrer des vaccins inactivés ou de reporter l'administration du VVAI jusqu'à ce que la maladie soit guérie.</p> <p><b>Administration concomitante</b></p> <p>Tous les vaccins antigrippaux, y compris le VVAI, peuvent être administrés en même temps que d'autres vaccins vivants atténués ou des vaccins inactivés, ou en tout temps avant ou après l'administration de tels vaccins (voir plus loin la rubrique « Administration des vaccins » pour plus de précisions). En cas d'injection simultanée de plusieurs vaccins par voie parentérale, les sites d'injection ne doivent pas être les mêmes, et une aiguille et une seringue différentes pour chaque vaccin doivent être utilisées.</p>
<p><b>Pourquoi</b></p>	<p>La grippe est présente à l'échelle mondiale, et on estime que de 5 à 10 % de la population adulte et de 20 à 30 % des enfants sont infectés par la grippe chaque année<sup>(1)</sup>.</p> <p>La vaccination est le moyen le plus efficace de prévenir la grippe et ses complications.</p> <p>Une vaccination annuelle est requise parce que la réaction immunitaire du corps à la vaccination diminue au cours d'une année. De plus, parce que les virus de la grippe changent souvent, les souches spécifiques dans le vaccin sont révisées chaque année par l'OMS et mises à jour au besoin afin d'avoir la plus grande chance de faire correspondre les virus en circulation.</p>

## ÉPIDÉMIOLOGIE

### Description de la maladie

La grippe est une maladie respiratoire causée par les virus de la grippe A et B et peut provoquer une maladie légère à grave. Les cas de maladie grave peuvent entraîner une hospitalisation, voire la mort. Certaines populations, comme les jeunes enfants et les



personnes âgées, peuvent présenter un risque plus élevé de complications graves de la grippe, telles que la pneumonie virale, la pneumonie bactérienne secondaire et l'aggravation de pathologies sous-jacentes.

### Agent infectieux

Il existe deux principaux types du virus de la grippe : le type A et le type B. Les virus de la grippe de type A sont classés en sous-types en fonction de deux protéines de surface : l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). Il existe trois sous-types d'hémagglutinine (H1, H2 et H3) et deux sous-types de neuraminidase (N1 et N2) parmi les virus de la grippe A reconnus comme étant à l'origine d'épidémies chez les humains au cours des décennies. L'immunité contre les protéines HA et NA réduit la probabilité d'infection et, de pair avec l'immunité contre les protéines virales internes, réduit la gravité de la maladie lorsque survient une infection.

Depuis le milieu des années 1980, les virus de la grippe de type B ont évolué en deux lignées antigéniquement distinctes, représentées par des virus analogues à B/Yamagata/16/88 et B/Victoria/2/87. Les virus appartenant aux lignées B/Yamagata et B/Victoria contribuent de façon variable à la grippe saisonnière chaque année.

Au fil du temps, il se produit une variation antigénique (dérive antigénique) des souches virales au sein d'un sous-type de grippe A ou d'une lignée B. La dérive antigénique, qui peut toucher une ou plusieurs souches du virus de la grippe contenues dans le vaccin antigrippal, nécessite généralement de reformuler chaque année les vaccins antigrippaux saisonniers.

### Transmission

La grippe est principalement transmise par des gouttelettes qui sont répandues lorsqu'une personne tousse ou éternue, mais elle peut également être transmise par contact direct ou indirect avec des sécrétions respiratoires contaminées. La période d'incubation de la grippe saisonnière est habituellement de deux jours, mais elle peut varier de un à quatre jours. Les adultes peuvent transmettre le virus de la grippe à d'autres personnes dès la journée précédant l'apparition des symptômes et jusqu'à cinq jours après le début des symptômes. Les enfants et les personnes immunodéprimées peuvent être contagieux plus longtemps.

### Facteurs de risque

Les personnes présentant un risque élevé de complications liées à la grippe sont les adultes et les enfants atteints d'une maladie sous-jacente (voir le **tableau 1**), les résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins aux malades chroniques, les personnes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans, les enfants de moins de 60 mois, les femmes enceintes et les Autochtones.

### Tendances saisonnières et temporelles

Au Canada, l'activité grippale est habituellement faible au printemps et en été. Elle commence à augmenter à l'automne avant d'atteindre des sommets au cours de l'hiver. Selon l'année, l'apogée de l'activité grippale peut apparaître dès l'automne ou pas avant le printemps.

### Spectre de la maladie clinique

Les symptômes incluent habituellement l'apparition soudaine d'une forte fièvre, d'une toux et de douleurs musculaires. Des maux de tête, des frissons, une perte d'appétit, une fatigue et un mal de gorge sont d'autres symptômes fréquents. La grippe peut également provoquer des

nausées, des vomissements et de la diarrhée, en particulier chez les enfants. La plupart des personnes se rétablissent de la grippe en 7 à 10 jours, mais d'autres — notamment les personnes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans et les jeunes enfants, ainsi que les adultes et les enfants atteints d'une maladie chronique—risquent davantage de contracter des complications plus graves.

### Répartition de la maladie : incidence

#### À l'échelle mondiale

À l'échelle mondiale, les épidémies annuelles provoquent environ un milliard de cas de grippe, entre 3 et 5 millions de cas de maladie grave et entre 250 000 et 500 000 décès. Pour tout renseignement sur l'activité grippale actuelle à l'échelle internationale, voir le site Web [FluNet de l'OMS](#) (en anglais uniquement).

#### À l'échelle nationale

La grippe fait partie des dix principales causes de décès au Canada<sup>(2)</sup>. Les renseignements sur l'activité grippale actuelle se trouvent sur le [site Web Surveillance de l'influenza de l'Agence](#). Le programme Surveillance de l'influenza recueille des données et des éléments d'information provenant de diverses sources afin de broser un tableau national de l'activité grippale. En moyenne, 23 000 cas de grippe confirmés en laboratoire sont signalés chaque année au programme Surveillance de l'influenza. Bien que le fardeau de la grippe puisse varier d'une année sur l'autre, il est estimé qu'au cours d'une année donnée, en moyenne 12 200 hospitalisations<sup>(3)</sup> et environ 3 500 décès sont attribuables à la grippe<sup>(4)</sup>.

Il convient de noter que l'incidence de la grippe est souvent sous-déclarée, puisque la maladie peut être confondue avec d'autres maladies virales et que de nombreuses personnes atteintes de syndrome grippal (SG) ne consultent pas de médecin ou ne se soumettent pas à un dépistage viral.

## PRÉPARATIONS OFFERTES AU CANADA

Cette section décrit les préparations de vaccin antigrippal actuellement offertes au Canada. Tous les vaccins antigrippaux offerts au Canada ont été homologués par Santé Canada. Cependant, les préparations homologuées ne sont pas nécessairement toutes sur le marché. Les fabricants de vaccin déterminent s'ils offriront une partie ou l'ensemble de leurs produits sur un marché donné. Les autorités sanitaires provinciales et territoriales décident ensuite quels produits, parmi tous ceux offerts, seront administrés dans le cadre des programmes d'immunisation contre la grippe financés par les deniers publics de chaque province ou territoire.

La sélection des souches incluses dans le vaccin annuel se fait à partir des caractéristiques antigéniques des souches de virus grippal en circulation. Le choix des vaccins a généralement lieu six mois avant le début de la saison grippale, afin de laisser aux fabricants le temps de produire la quantité requise de vaccins. Tous les fabricants de vaccins antigrippaux qui distribuent leurs produits au Canada confirment à Santé Canada que les vaccins qui seront commercialisés au Canada pour la prochaine saison grippale contiennent les souches antigéniques recommandées par l'OMS pour l'hémisphère Nord. Les fabricants de vaccins peuvent utiliser des souches antigéniquement équivalentes en raison de leurs caractéristiques de croissance.

Un sommaire des caractéristiques des vaccins antigrippaux offerts au Canada se trouve à l'annexe A. Pour obtenir l'information posologique au complet, le lecteur est prié de consulter

le dépliant du produit ou l'information figurant dans les monographies de produits approuvés par Santé Canada, accessibles à partir de la [Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada](#).

### Vaccins antigrippaux inactivés

Les vaccins antigrippaux inactivés actuellement homologués au Canada sont un mélange de vaccins à virion fragmenté et de vaccins sous-unitaires. Dans le cas des vaccins à virion fragmenté, le virus a été fragmenté au moyen d'un détergent. Dans le cas des vaccins sous-unitaires, la HA et la NA ont été purifiées davantage par l'élimination d'autres composantes virales. Veuillez consulter le chapitre [Immunologie et vaccinologie de base](#) de la partie 1 du Guide canadien d'immunisation pour de plus amples renseignements sur les vaccins inactivés.

Les vaccins antigrippaux inactivés trivalents et quadrivalents sont homologués au Canada.

### Vaccin antigrippal inactivé à haute dose

L'un des produits trivalents, le vaccin antigrippal Fluzone<sup>MD</sup> Haute dose, qui a été homologué au Canada pour les adultes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans, contient 60 µg de HA par souche (comparativement à 15 µg de HA par souche dans une dose normale) et est administré en dose de 0,5 mL par injection intramusculaire.

### Vaccins antigrippaux inactivés avec adjuvant

Deux des produits trivalents, Flud<sup>MD</sup> et Flud Pédiatrique<sup>MC</sup>, renferment l'adjuvant MF59, une émulsion de type huile dans l'eau composée de squalène (phase huileuse), stabilisée par les surfactants polysorbate 80 et trioléate de sorbitan, dans un tampon de citrate. Les autres produits inactivés ne contiennent pas d'adjuvant.

### Vaccins antigrippaux vivants atténués (VVAI)

FluMist<sup>®</sup> quadrivalent est un VVAI administré par vaporisation intranasale, homologué pour les personnes de 2 à 59 ans. Les souches grippales contenues dans FluMist<sup>®</sup> quadrivalent sont atténuées pour qu'elles ne provoquent pas 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.

## EFFICACITÉ POTENTIELLE, EFFICACITÉ RÉELLE ET IMMUNOGÉNÉICITÉ

### Efficacité potentielle et efficacité réelle

Le vaccin contre la grippe s'est avéré efficace et prévient plus efficacement la grippe confirmée en laboratoire que les troubles répondant à la définition clinique de la maladie. Il a été démontré que l'immunisation réduit le nombre de visites chez le médecin, d'hospitalisations et de décès chez les adultes à haut risque.

Pour les jeunes enfants d'un âge inférieur ou égal à 6 ans, les données semblent indiquer que le VVAI trivalent confère une meilleure protection contre la grippe que le VTI; les données concernant les enfants plus âgés sont moins probantes. Selon les experts, les données comparatives sur l'efficacité qui appuyaient les recommandations privilégiant la préparation trivalente du VVAI s'appliquent également à la préparation quadrivalente du VVAI, car les

processus de fabrication et le mécanisme immunologique du VVAI quadrivalent et des produits trivalents du VVAI sont identiques. Cette opinion d'experts est corroborée par les résultats des études de non-infériorité comparant les préparations trivalente et quadrivalente du VVAI, lesquelles étaient requises par les organismes de réglementation pour autoriser l'utilisation du VVAI quadrivalent. Il n'existe aucune donnée comparative sur l'efficacité potentielle et réelle du VTI ou du vaccin antigrippal quadrivalent inactivé (VQI), et de la préparation quadrivalente du VVAI.

En 2013-2014, les États-Unis ont observé une efficacité réduite du VVAI quadrivalent chez les enfants, que le fabricant a déterminé comme étant attribuable à une diminution de la stabilité de la souche vaccinale A/California (H1N1) en cas d'exposition à des variations de température. Une telle expérience met en évidence la nécessité d'une surveillance en continu de l'efficacité des vaccins. Conformément à la pratique habituelle, le CCNI continue à surveiller l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle et l'immunogénicité des vaccins antigrippaux et examine les renseignements supplémentaires dès qu'ils sont disponibles.

Chez les adultes âgés de 65 ans et plus, compte tenu du fardeau de la grippe A(H3N2) et des preuves indiquant une plus grande efficacité au sein de cette population, un vaccin antigrippal trivalent inactivé à forte dose devrait conférer une meilleure protection que le vaccin intramusculaire à dose normale.

Le lecteur est prié de se reporter à la section IV de cette déclaration pour un sommaire des études d'efficacité.

### Immunogénicité

La production d'anticorps après la vaccination dépend de plusieurs facteurs, notamment l'âge du sujet vacciné, son exposition antérieure et subséquente aux antigènes et la présence de troubles entraînant une immunodépression. Les titres d'anticorps humoraux, qui sont corrélés avec la protection vaccinale, sont généralement atteints dans les semaines suivant la vaccination, bien qu'une certaine protection puisse être acquise plus tôt.

## INDICATIONS

### Personnes pour qui le vaccin antigrippal est recommandé

Le vaccin antigrippal est recommandé pour toute personne d'un âge supérieur ou égal à six mois qui ne présente aucune contre-indication à l'administration du vaccin. Afin de réduire la morbidité et la mortalité associées à la grippe, les programmes de vaccination doivent cibler les personnes qui présentent un risque élevé de complications associées à la grippe, y compris toute femme enceinte, celles qui pourraient transmettre la grippe aux personnes qui présentent un risque élevé de complications et les autres désignées au **tableau 1**. D'autres détails sur les bénéficiaires figurant au tableau 1, y compris les femmes enceintes, se trouvent dans la section III de la déclaration.

**Tableau 1 : Personnes pour lesquelles le vaccin antigrippal est particulièrement recommandé :**

**Personnes présentant un risque élevé de complications liées à la grippe ou plus susceptibles de devoir être hospitalisées**

- Toutes les femmes enceintes\*.
- Adultes et enfants atteints d'une des maladies chroniques suivantes :
  - maladies cardiaques ou pulmonaires (notamment dysplasie bronchopulmonaire, mucoviscidose et asthme);
  - diabète sucré ou autres maladies métaboliques;
  - cancer, immunodépression (résultant d'une maladie sous-jacente, d'un traitement ou des deux);
  - néphropathie;
  - anémie ou hémoglobinopathie;
  - troubles neurologiques ou du développement neurologique\*\*;
  - obésité morbide (IMC  $\geq$  40);
  - enfants et adolescents (âgés de 6 mois à 18 ans) sous traitement prolongé par de l'acide acétylsalicylique, en raison de la possibilité d'un risque accru de syndrome de Reye lié à la grippe.
- Résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge.
- Personnes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans.
- Tous les enfants âgés de 6 à 59 mois.
- Autochtones.

\* Le risque d'hospitalisation liée à la grippe augmente avec la durée de gestation, c'est-à-dire qu'il est plus élevé pendant le troisième trimestre que pendant le deuxième.

\*\* Ils comprennent les troubles convulsifs, les convulsions fébriles et le retard de développement isolé chez les enfants, ainsi que les maladies neuromusculaires, neurovasculaires et neurodégénératives ou neurodéveloppementales chez les adultes. Sont exclus les migraines et les troubles neuropsychiatriques en l'absence d'une maladie neurologique.

**Personnes qui pourraient transmettre la grippe à des personnes présentant un risque élevé de complications**

- Travailleurs de la santé et autres fournisseurs de soins dans des établissements et en milieux communautaires qui, par leurs activités, pourraient transmettre la grippe à des personnes qui présentent un risque élevé de complications.
- Contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes qui présentent un risque élevé de complications liées à la grippe, que ces dernières aient été vaccinées ou non :
  - contacts familiaux de personnes à risque élevé énumérées dans la section ci-dessus;
  - contacts familiaux des nourrissons de moins de 6 mois, qui présentent un risque élevé de complications grippales, mais qui ne peuvent pas recevoir de vaccin contre la grippe;
  - membres d'un ménage devant accueillir un nouveau-né durant la saison grippale.
- Personnes qui prennent régulièrement soin d'enfants d'un âge inférieur ou égal à **59** mois, que ce soit à leur domicile ou ailleurs.
- Personnes qui fournissent des services à des sujets à haut risque dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex. équipage de navire).

**Autres**

- Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels.
- Personnes en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les activités d'abattage.

En plus des bénéficiaires du vaccin mentionnés dans le **tableau 1**, le vaccin antigrippal est également recommandé pour les personnes suivantes :

**Personnes en bonne santé âgées de 5 à 64 ans**

Selon de récentes revues de la littérature menées par le CCNI, la vaccination antigrippale est bénéfique aux personnes en bonne santé âgées de 5 à 64 ans.

Vous trouverez des renseignements détaillés sur ces revues de la littérature dans la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2014-2015](#) et dans chacune des revues de la littérature pertinentes, disponibles sur le [site Web du CCNI](#).

**Voyageurs**

La grippe est présente toute l'année dans les tropiques. Dans les pays tempérés du Nord et du Sud, l'activité grippale atteint généralement son apogée pendant l'hiver (de novembre à mars dans l'hémisphère Nord et d'avril à octobre dans l'hémisphère Sud). La vaccination antigrippale est recommandée pour toutes les personnes d'un âge égal ou supérieur à 6 mois, y compris les voyageurs, et plus particulièrement pour les personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, les personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à haut risque, ainsi que les autres personnes mentionnées au **tableau I**.

En ce moment, les vaccins préparés expressément pour l'hémisphère Sud ne sont pas offerts au Canada, et le degré de concordance entre les composants recommandés des vaccins destinés à l'hémisphère Sud et ceux des produits canadiens offerts variera. Une décision en faveur ou en défaveur de la revaccination (dose de rappel) des voyageurs qui se rendent dans l'hémisphère Sud entre avril et octobre, s'ils ont déjà été vaccinés l'automne ou l'hiver précédent avec le vaccin de l'hémisphère Nord, dépend de l'évaluation des risques individuels, des similitudes ou des différences entre les vaccins de l'hémisphère Sud et ceux de l'hémisphère Nord, ainsi que de la disponibilité d'un vaccin sûr et fiable au point de destination des voyageurs. Veuillez consulter le chapitre [Immunisation des voyageurs du Guide canadien d'immunisation](#) pour de plus amples renseignements généraux.

**CHOIX DU VACCIN ANTIGRIPPAL SAISONNIER**

Le **tableau 2** résume les recommandations actuelles par groupes d'âge et de risque particuliers pour les choix de vaccin antigrippal parmi ceux actuellement offerts au Canada.



**Tableau 2 : Choix du vaccin antigrippal pour certains groupes d'âge et certains groupes à risque (en l'absence de contre-indications)**

Groupes d'âge	Types de vaccins offerts	Commentaires
Enfants de 6 à 23 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VTI</li> <li>• VQI</li> <li>• VTla</li> </ul>	<p>Seuls le VTI, le VQI et le VTI avec adjuvant (VTla) sont autorisés pour ce groupe d'âge.</p> <p>Compte tenu du fardeau présenté par la grippe de type B, le CCNI recommande d'utiliser le VQI. Si le VQI n'est pas offert, le VTI, avec ou sans adjuvant, doit être utilisé.</p>
Enfants de 2 à 17 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VTI</li> <li>• VQI</li> <li>• VVAI</li> </ul>	<p>Des données probantes montrent qu'il est préférable d'utiliser le VVAI pour les jeunes enfants (âgés de moins de 6 ans), mais ces données sont moins probantes pour les enfants plus âgés. On s'attend à ce que l'efficacité supérieure du VVAI par rapport à celle du VTI se prolonge après l'âge de 6 ans, mais les données probantes n'indiquent pas à quel âge précis l'efficacité des deux vaccins devient équivalente.</p> <p>Compte tenu du fardeau du virus de la grippe B pour les enfants, si le VVAI n'est pas disponible pour les personnes pour lesquelles il est recommandé, le VQI doit être utilisé. Si le VQI n'est pas offert, le VTI doit être utilisé.</p> <p>Il n'est pas recommandé d'administrer le VVAI aux enfants immunodéprimés.</p> <p>Le VVAI, le VTI ou le VQI peuvent être utilisés pour les enfants atteints de maladies chroniques, y compris l'asthme non grave et la mucoviscidose sans immunosuppression (voir plus loin la rubrique « Contre-indications et précautions » pour obtenir une définition de l'asthme grave).</p> <p>Pour les enfants atteints d'une maladie sous-jacente ou pour lesquels l'utilisation du VVAI est contre-indiquée, le CCNI recommande que le VQI soit utilisé, compte tenu du fardeau présenté par le virus de la grippe B. Si le VQI n'est pas offert, le VTI doit être utilisé.</p>
Adultes de 18 à 59 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VTI</li> <li>• VQI</li> <li>• VVAI</li> </ul>	<p>Le VTI et le VQI sont les vaccins recommandés pour les adultes atteints de maladies chroniques.</p> <p>Le VTI et le VQI, plutôt que le VVAI, sont recommandés pour les travailleurs de la santé.</p> <p>L'administration du VVAI n'est pas recommandée pour les adultes immunodéprimés.</p>
Adultes de 60 à 64 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VTI</li> <li>• VQI</li> </ul>	
Adultes d'un âge égal ou	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VTI</li> <li>• VQI</li> </ul>	Compte tenu du fardeau de la grippe A(H3N2) et des preuves indiquant une plus grande efficacité pour ce

Groupes d'âge	Types de vaccins offerts	Commentaires
supérieur à 65 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>VTIa</li> <li>VTI à haute dose</li> </ul>	groupe d'âge, un vaccin antigrippal trivalent inactivé à forte dose devrait conférer une meilleure protection chez les personnes âgées que le vaccin intramusculaire à dose normale.
Femmes enceintes	<ul style="list-style-type: none"> <li>VTI</li> <li>VQI</li> </ul>	L'administration du VVAI n'est pas recommandée en raison du risque théorique que ferait encourir au fœtus l'administration d'un vaccin à virus vivants.
VTI : vaccin trivalent antigrippale inactivé VQI : vaccin quadrivalent antigrippale inactivé VTIa : vaccin trivalent antigrippale inactivé avec adjuvant VVAI : vaccine antigrippale vivant atténué		

## ADMINISTRATION DES VACCINS

### Dose, voie d'administration et calendrier

Étant donné la variété des vaccins antigrippaux offerts au Canada, il importe que les professionnels de la santé connaissent les caractéristiques propres aux produits dont ils feront usage, notamment les indications relatives à l'âge, la voie d'administration, la posologie et le calendrier d'administration (tableau 3). Les renseignements pertinents clés et les différences entre les vaccins sont également mis en évidence à l'annexe A.

Les méthodes d'administration des vaccins font l'objet d'une discussion dans le *Guide canadien d'immunisation*. Dans le cas des vaccins antigrippaux administrés par voie intramusculaire, le muscle deltoïde est le point d'injection recommandé pour les adultes et les enfants d'un âge supérieur ou égal à 12 mois, et la partie antérolatérale de la cuisse est le point d'injection recommandé pour les nourrissons âgés de 6 à 12 mois.

**Tableau 3. Vaccin antigrippal : posologie et voie d'administration recommandées, selon l'âge, pour la saison 2015-2016**

Groupe d'âge	VTI sans adjuvant ou VQI Intramusculaire <sup>†</sup>	VTI contenant l'adjuvant MF59 (Fluad Pédiatrique <sup>MC</sup> ) ou Fluad <sup>MD</sup> ) intramusculaire	VVAI (FluMist <sup>®</sup> ) quadrivalent) Intranasal	Nombre de doses requises
6 à 23 mois	0,5 mL*	0,25 mL	–	1 ou 2**
2 à 8 ans	0,5 mL	–	0,2 mL (0,1 mL par narine)	1 ou 2**
9 à 17 ans	0,5 mL	–	0,2 mL (0,1 mL par narine)	1
18 à 59 ans	0,5 mL	–	0,2 mL (0,1 mL par narine)	1
60 à 64 ans	0,5 mL	–	–	1
≥ 65 ans	0,5 mL	0,5 mL	–	1

† Influvac<sup>®</sup> ≥ 18 ans, Fluviral<sup>®</sup> ≥ 6 mois, Agriflu<sup>MD</sup> ≥ 6 mois, Vaxigrip<sup>MD</sup> ≥ 6 mois, Fluzone<sup>MD</sup> ≥ 6 mois, Fluzone<sup>MD</sup> Haute dose ≥ 65 ans, Flulaval<sup>®</sup> Tetra ≥ 6 mois et Fluzone<sup>MD</sup> quadrivalent ≥ 6 mois.

\* Ces renseignements diffèrent de ceux contenus dans la monographie de produit. Comme nous l'avons noté dans le préambule de la présente déclaration, *les indications et les autres renseignements figurant dans la présente déclaration peuvent différer de l'information contenue dans les monographies de produit ou les notices des fabricants canadiens.*

\*\* Les enfants âgés d'au moins 6 mois et de moins de 9 ans qui n'ont jamais été vaccinés contre la grippe saisonnière doivent recevoir deux doses du vaccin, à au moins quatre semaines d'intervalle. Les enfants admissibles de moins de 9 ans qui ont déjà reçu une dose ou plus du vaccin antigrippal saisonnier dans le passé doivent recevoir une dose par saison au cours des années suivantes.

### Doses de rappel et revaccination

Il n'est pas requis d'administrer des doses de rappel au cours d'une même saison grippale.

### Dépistage sérologique

Les tests sérologiques ne sont requis ni avant ni après l'administration d'un vaccin contre la grippe saisonnière.

### Conditions d'entreposage

Le vaccin antigrippal doit être conservé à une température de +2 °C à +8 °C et ne doit pas être congelé. Veuillez vous reporter à chacune des monographies de produit pour obtenir plus de détails. Veuillez consulter le chapitre Manipulation et entreposage des agents immunisants de la partie 1 du *Guide canadien d'immunisation* pour obtenir plus de renseignements.

### Administration concomitante d'autres vaccins

En théorie, l'administration séquentielle de deux vaccins vivants à moins de quatre semaines d'intervalle pourrait réduire l'efficacité du second vaccin. Des études ne montrent aucun risque d'interférence lorsque le VVAI trivalent est administré en association avec le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), le vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle (RORV) ou les vaccins antipoliomyélitiques vivants par voie orale<sup>(5-7)</sup>. Aucune étude n'a été menée pour examiner le risque d'interférence entre le VVAI et d'autres vaccins vivants administrés avant, avec ou après le VVAI. Des renseignements supplémentaires concernant l'administration simultanée avec d'autres vaccins figurent à la section IV de cette déclaration. Étant donné le manque de données sur l'interférence immunitaire, selon les experts, le CCNI recommande que le VVAI soit administré en même temps que d'autres vaccins vivants atténués ou des vaccins inactivés, ou en tout temps avant ou après l'administration de ces vaccins. Le CCNI reconnaît que certains vaccinataires pourraient choisir d'administrer le VVAI et les autres vaccins vivants simultanément ou à au moins quatre semaines d'intervalle, afin d'éviter toute possibilité d'interférence immunitaire. Il est également possible d'administrer un vaccin antigrippal inactivé (VTI ou VQI).

Il est à noter que les règles concernant le moment de l'administration de deux vaccins vivants par voie parentérale (p. ex. vaccin ROR et vaccin antivaricelleux) continuent à s'appliquer. Pour obtenir de plus amples renseignements sur les règles relatives au moment d'administration des vaccins, veuillez consulter le Guide canadien d'immunisation.

Lorsqu'il faut faire plusieurs injections au cours d'une même consultation, il est préférable de changer de membre pour l'injection de chaque vaccin. Si cela n'est pas possible, les injections administrées dans un même membre doivent être espacées d'au moins 2 cm l'une de l'autre.

Il faut également utiliser un nouveau dispositif d'administration (aiguille et seringue) pour chaque injection.

Il existe un chevauchement considérable des groupes cibles pour lesquels le vaccin antigrippal et le vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque sont recommandés. Lorsqu'ils administrent le vaccin contre la grippe, les professionnels de la santé devraient en profiter pour vacciner contre le pneumocoque les personnes admissibles.

## INNOCUITÉ ET EFFETS SECONDAIRES DU VACCIN

Les données post-commercialisation provenant du Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI) indiquent que les vaccins contre la grippe saisonnière ont un profil d'effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) sûr et stable, sans événement inattendu.

Tous les vaccins antigrippaux actuellement sur le marché au Canada sont jugés sûrs pour les personnes allergiques au latex. Les formulations multidoses de vaccin antigrippal inactivé dont l'utilisation est homologuée au Canada contiennent d'infimes quantités de thimérosal, utilisé comme agent de conservation<sup>(8,9)</sup>. De vastes études de cohortes faites à partir de bases de données sur la santé n'ont établi aucune association entre l'administration durant l'enfance de vaccins contenant du thimérosal et la manifestation d'effets neurodéveloppementaux, y compris les troubles du spectre de l'autisme<sup>(10)</sup>. Malgré l'absence de données indiquant l'existence d'un risque associé à ces vaccins, les fabricants de vaccins antigrippaux du Canada travaillent actuellement à la production et à la commercialisation de vaccins sans thimérosal. Toutes les formulations à dose unique d'un vaccin inactivé et du VVAI sont exemptes de thimérosal. Veuillez consulter la partie 2, Innocuité des vaccins du *Guide canadien d'immunisation* pour obtenir plus de renseignements.

### Effets indésirables les plus fréquents

L'injection intramusculaire de vaccins contre la grippe provoque fréquemment des réactions au point d'injection, mais celles-ci sont généralement classées comme bénignes et transitoires. Un VTI avec adjuvant a tendance à causer plus de réactions au point d'injection que les VTI sans adjuvant, mais ces réactions sont elles aussi généralement bénignes et se résorbent de manière spontanée en quelques jours. Le vaccin à haute dose a tendance à entraîner des taux plus élevés de réactions après l'injection que le VTI à dose normale, mais ces réactions sont de courte durée. Les effets secondaires qu'éprouvent le plus souvent les personnes ayant reçu le VVAI trivalent sont une congestion nasale et un écoulement nasal, lesquels sont également attendus avec la préparation quadrivalente. Pour obtenir des renseignements supplémentaires, veuillez consulter les rubriques pertinentes de la section IV de la déclaration.

### Effets secondaires moins courants et plus graves

Les effets secondaires graves sont rares après l'immunisation et, dans la plupart des cas, les données sont insuffisantes pour établir un lien de causalité. Les réactions allergiques au vaccin antigrippal sont rares et résultent d'une hypersensibilité à certaines composantes du vaccin. Veuillez consulter la rubrique « Contre-indications et précautions » ci-après pour obtenir de plus amples renseignements.

### Autres effets secondaires et troubles signalés

#### **Syndrome de Guillain-Barré (SGB)**

Des études récentes semblent indiquer que le risque absolu de contracter le SGB durant la période qui suit la vaccination contre la grippe saisonnière et contre la grippe A(H1N1)pdm09 est d'environ un cas de plus par million de personnes vaccinées, et que le risque de contracter ce syndrome en raison de la grippe est plus élevé que le risque de le contracter en raison de la vaccination contre la grippe. Veuillez consulter la section IV pour obtenir des renseignements supplémentaires sur le SGB. Les renseignements concernant les personnes vaccinées qui ont été atteintes de ce syndrome sont présentés dans la rubrique « Précautions » ci-dessous.

#### **Syndrome oculo-respiratoire (SOR)**

Durant la saison grippale 2000-2001, on a observé des cas de syndrome oculo-respiratoire (SOR), qui est défini comme la présence d'une rougeur oculaire bilatérale, accompagnée d'un ou de plusieurs symptômes respiratoires (toux, respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer ou à avaler, voix rauque ou mal de gorge), qui débute dans les 24 heures suivant la vaccination, avec ou sans œdème facial. Quelques cas ont été signalés depuis. Un SOR n'est pas considéré comme une réaction allergique.

Les personnes revaccinées atteintes d'une récurrence du SOR ne connaîtront pas nécessairement d'autres épisodes de ce syndrome lors d'une vaccination ultérieure. D'après les données sur les effets secondaires importants sur le plan clinique, rien n'indique qu'il faille accorder la préférence à un vaccin plutôt qu'à un autre lorsqu'on revaccine une personne qui a déjà présenté un SOR. Veuillez consulter la rubrique « Contre-indications et précautions » ci-après pour obtenir de plus amples renseignements.

### Conseils pour la déclaration des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI)

Afin de garantir l'innocuité des vaccins antigrippaux au Canada, la déclaration des ESSI par les vaccinateurs et les autres cliniciens est essentielle; dans certaines provinces, cette déclaration est d'ailleurs prescrite par la loi.

Les fournisseurs de vaccins sont invités à déclarer les effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) par l'entremise des représentants locaux de la santé publique et à vérifier les exigences précises de déclaration des effets secondaires suivant l'immunisation dans leur province ou territoire. D'une manière générale, tout effet secondaire grave ou imprévu qui semble être temporellement associé à la vaccination doit être déclaré. Les ESSI inattendus sont des effets secondaires qui ne sont pas décrits dans les renseignements disponibles sur le produit, mais qui peuvent être dûs à l'immunisation, ou qui sont des ESSI connus mais dont la fréquence de survenue a changé. Pour les vaccins antigrippaux, les ESSI suivants présentent un intérêt particulier :

- SOR
- SGB dans les six semaines suivant la vaccination

Pour obtenir d'autres renseignements sur la déclaration des effets secondaires suivant l'immunisation, veuillez consulter le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation au Canada. Pour obtenir des renseignements généraux sur la sécurité des vaccins, veuillez consulter le chapitre Innocuité des vaccins de la partie 2 du Guide canadien d'immunisation.

## CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS

### Contre-indications

Le vaccin antigrippal ne doit pas être administré aux :

- personnes qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique à une dose antérieure;
- personnes qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique à l'une des composantes du vaccin, à l'exception des personnes allergiques aux œufs (veuillez consulter la rubrique « Autres considérations concernant l'innocuité du vaccin » à la section IV).

Veillez consulter le chapitre « Contenu des agents immunisants utilisés au Canada » de la partie 1 du *Guide canadien d'immunisation* pour obtenir la liste de tous les vaccins homologués au Canada et de leurs ingrédients, ainsi que le chapitre « Innocuité des vaccins » dans la partie 2 du *Guide canadien d'immunisation* pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, y compris l'anaphylaxie.

### Contre-indications et précautions additionnelles propres au VVAI

Le VVAI est contre-indiqué pour les :

- enfants de moins de 24 mois, en raison du risque accru de respiration sifflante;
- personnes atteintes d'asthme grave, c.-à-d. celles qui reçoivent actuellement une glucocorticothérapie par voie orale ou de fortes doses de glucocorticoïdes par inhalation ou qui présentent une respiration sifflante active, ou celles dont la respiration sifflante a nécessité une intervention médicale au cours des sept jours précédant l'immunisation.
- enfants et adolescents de 2 à 17 ans qui prennent actuellement de l'aspirine ou qui suivent un traitement avec de l'aspirine, en raison de l'association entre le syndrome de Reye, l'aspirine et les infections par le virus de la grippe de type sauvage. Il est recommandé de ne pas administrer de médicaments contenant de l'aspirine aux enfants de moins de 18 ans pendant 4 semaines après l'administration du VVAI;
- femmes enceintes, parce qu'il s'agit d'un vaccin à virus vivant atténué et qu'on ne dispose pas pour le moment de suffisamment de données quant à l'innocuité d'un tel vaccin. Le VVAI n'est toutefois pas contre-indiqué pour les femmes qui allaitent;
- personnes immunodéprimées à la suite d'une maladie sous-jacente ou d'un traitement, car le vaccin contient le virus vivant atténué.

Par précaution, les personnes recevant un VVAI doivent éviter d'être en contact étroit avec des personnes présentant une immunodépression grave (p. ex. les receveurs d'une greffe de moelle osseuse nécessitant l'isolement) pendant au moins deux semaines suivant la vaccination, en raison du risque théorique de transmission du virus et d'une infection.

Aucun cas n'a été signalé ou documenté, et il n'existe aucune base théorique ou scientifique laissant à penser que le virus pourrait se transmettre entre la personne vaccinée et la personne administrant le VVAI.

### Précautions

#### Réactions allergiques à des doses précédentes du vaccin

Il faut rechercher l'avis d'un expert sur les risques et les avantages de la vaccination pour les personnes qui ont déjà manifesté des symptômes graves des voies respiratoires inférieures (respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer) dans les 24 heures suivant la vaccination antigrippale, une réaction allergique importante apparente au vaccin ou tout autre symptôme qui pourrait indiquer une réaction allergique grave (p. ex. constriction de la gorge,



dysphagie) suscitant des craintes quant aux dangers d'une revaccination. Ces conseils peuvent être fournis par les médecins hygiénistes locaux ou d'autres experts en maladies infectieuses, en allergologie et en immunologie, ou en santé publique.

Compte tenu de la morbidité et de la mortalité considérables associées à la grippe, un diagnostic d'allergie au vaccin antigrippal ne doit être posé qu'après confirmation par un spécialiste en allergologie ou en immunologie, ce qui pourrait nécessiter des tests cutanés. Les personnes allergiques à des substances qui n'entrent pas dans la composition du vaccin antigrippal ne courent pas un plus grand risque d'allergie au vaccin antigrippal.

### **Syndrome oculo-respiratoire (SOR)**

Les personnes atteintes du SOR, mais qui ne présentent pas de symptômes des voies respiratoires inférieures peuvent être revaccinées sans danger avec le vaccin antigrippal. Les personnes atteintes du SOR qui présentent des symptômes des voies respiratoires inférieures doivent être examinées par un spécialiste. Les fournisseurs de soins de santé qui ne sont pas certains si une personne a présenté antérieurement un SOR par opposition à une réaction immunitaire d'hypersensibilité médiée par les immunoglobulines E (IgE) doivent rechercher l'avis d'un spécialiste.

### **Syndrome de Guillain-Barré (SGB)**

Même si les données probantes sur la vaccination antigrippale et le SGB ne sont pas suffisantes pour confirmer ou infirmer l'existence d'une relation causale entre le SGB chez les adultes et la vaccination contre la grippe saisonnière, il semble pour le moment prudent d'éviter de vacciner contre la grippe les personnes qui ont déjà présenté un SGB dans les six semaines suivant une vaccination antigrippale. Cependant, il faut soupeser le risque potentiel de récurrence du SGB associé à la vaccination antigrippale et le risque de SGB associé à l'infection grippale elle-même.

### **Maladie aiguë grave avec ou sans fièvre**

Pour les personnes atteintes d'une maladie aiguë grave, l'administration du vaccin antigrippal saisonnier doit habituellement être reportée jusqu'à ce que les symptômes de ces personnes se soient atténués. Cependant, la présence d'une maladie aiguë mineure, accompagnée ou non de fièvre, ne doit pas entraîner le report de la vaccination. Si la personne est atteinte d'une forte congestion nasale pouvant empêcher le VVAI d'atteindre la muqueuse nasopharyngienne, il est possible d'administrer des vaccins inactivés ou de reporter l'administration du VVAI jusqu'à ce que la maladie soit guérie.

### **Administration du vaccin contre la grippe aux personnes allergiques aux œufs**

Tous les vaccins antigrippaux homologués au Canada sont fabriqués selon un processus de mise en culture dans des œufs de poule et peuvent ainsi contenir une infime quantité de résidus de protéines d'œuf. Les personnes allergiques aux œufs pourraient recevoir une dose complète du VTI ou du VQI contre la grippe sans subir au préalable de test cutané, qu'elles aient déjà eu ou non une réaction allergique grave aux œufs, et sans prendre de précautions exceptionnelles; il convient toutefois de s'assurer que les mesures de routine, les médicaments et l'équipement d'immunisation sont en place. Pour de plus amples renseignements concernant la vaccination des personnes allergiques aux œufs, veuillez consulter la section IV de cette déclaration. Il n'existe actuellement aucune donnée en faveur de l'administration du VVAI aux personnes allergiques aux œufs.

### Interactions médicamenteuses

Bien que le vaccin antigrippal puisse inhiber la clairance de la warfarine et de la théophylline, des études cliniques n'ont pas révélé l'existence d'un quelconque effet secondaire attribuable à ces médicaments chez les personnes ayant reçu le vaccin antigrippal. Il est recommandé d'attendre 48 heures après l'arrêt du traitement par des antiviraux contre la grippe (oseltamivir et zanamivir) avant d'administrer un VVAI et d'attendre 2 semaines après la vaccination par un VVAI avant d'administrer des antiviraux contre la grippe (sauf avis médical contraire), afin que les antiviraux ne tuent pas les virus qui se répliquent. Si des antiviraux sont administrés pendant cette période (c.-à-d. de 48 heures avant jusqu'à 2 semaines après l'administration d'un VVAI), il faut envisager une revaccination au moins 48 heures après l'arrêt du traitement antiviral.

*Ceci conclut le résumé des renseignements pertinents au sujet des vaccins antigrippaux que l'on retrouve généralement dans le Guide canadien d'immunisation. Les renseignements techniques plus détaillés en lien avec le vaccin antigrippal saisonnier figurent dans le reste de la présente déclaration.*

## III. PERSONNES POUR LESQUELLES LE VACCIN EST PARTICULIÈREMENT RECOMMANDÉ : RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Le **tableau 1** de la section II indique la liste des personnes pour lesquelles le vaccin antigrippal est particulièrement recommandé. Des renseignements supplémentaires sur ces personnes pour lesquelles un vaccin est particulièrement recommandé sont présentés ci-dessous.

### PERSONNES PRÉSENTANT UN RISQUE ÉLEVÉ DE COMPLICATIONS OU D'HOSPITALISATION LIÉES À LA GRIPPE

#### Adultes et enfants atteints de maladies chroniques mentionnées au tableau 1

Comme l'indique le **tableau 1**, un certain nombre de maladies chroniques sont associées à un risque accru de complications liées à la grippe et pourraient être exacerbées par l'infection grippale. La vaccination antigrippale peut entraîner la production d'anticorps protecteurs chez une proportion importante d'adultes et d'enfants présentant un déficit immunitaire, notamment les greffés, les personnes atteintes d'une maladie proliférative du système hématopoïétique ou lymphatique et les patients vivants avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'efficacité du vaccin pourrait être plus faible pour les personnes immunodéprimées que pour les adultes en bonne santé.

D'après l'examen préliminaire de la documentation et l'opinion d'experts, et conformément aux recommandations des autres pays, le CCNI inclut désormais les adultes atteints de troubles neurologiques ou du développement neurologique parmi les groupes pour lesquels la vaccination antigrippale est particulièrement recommandée. Ceci remplace et inclut la recommandation précédente pour les personnes souffrant de maladies qui compromettent

l'évacuation des sécrétions respiratoires et qui sont associées à une augmentation du risque d'aspiration.

Par suite de l'examen préliminaire, on a constaté que dans les études examinées, le rapport de cotes pour les complications de la grippe pour les patients atteints de maladies neurologiques par rapport aux patients qui n'en présentent pas allait de 1,57 (pneumonie; IC à 95 % : 1,05 à 2,36) à 19,11 (admission en unité de soins intensifs [USI]; IC à 95 % : 3,92 à 93,22) et 22,2 (hospitalisation; IC à 95 % : 2,6 à 186,0)<sup>(11-13)</sup>. Dans les études examinées, les troubles considérés comme des facteurs de risque comprenaient les maladies neuromusculaires, neurovasculaires, neurodégénératives ou neurodéveloppementales, ainsi que les troubles convulsifs.

Plusieurs organismes internationaux, notamment les Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis)<sup>(14)</sup>, le Joint Committee on Vaccination and Immunisation (Royaume-Uni)<sup>(15)</sup> et l'Australian Technical Advisory Group on Immunization (Australie)<sup>(16)</sup> ont décrit les enfants et les adultes atteints de troubles neurologiques comme formant un groupe présentant un risque élevé de complications liées à la grippe.

Depuis la saison 2015-2016, les enfants et les adolescents atteints de troubles neurologiques ou du développement neurologique (notamment troubles convulsifs, convulsions fébriles et retard de développement isolé) sont inclus dans le groupe à haut risque pour lequel la vaccination antigrippale est particulièrement recommandée. Cette inclusion est étayée par une publication récente du Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT) qui démontre le lourd fardeau de l'infection grippale pour les enfants hospitalisés présentant des troubles neurologiques ou du développement neurologique, même pour ceux dont le trouble n'altère pas de manière évidente la fonction respiratoire<sup>(17)</sup>. Durant cinq années (2004-2009) de surveillance de la grippe saisonnière, 1991 enfants ont été hospitalisés pour la grippe, parmi lesquels 293 souffraient d'un trouble neurologique ou du développement neurologique. Les troubles neurologiques et du développement neurologique préexistants comprenaient des troubles convulsifs isolés, y compris des convulsions fébriles, et des retards de développement isolés. Ces 293 cas ont fait l'objet d'une évaluation plus approfondie afin de déterminer si, d'après toute autre indication de vaccination, ils auraient été considérés comme présentant un risque élevé de contracter la grippe. Il y avait 115 cas qui ne présentaient aucune atteinte des voies aériennes ou autre indication de vaccination. Ce dernier groupe présentait des convulsions plus fréquentes que les cas avec des troubles neurologiques ou du développement neurologique et une indication de vaccination (41,7 % par rapport à 26,4 %;  $p = 0,006$ ). De plus, par rapport aux enfants sans trouble neurologique ou du développement neurologique, mais avec une indication de vaccination, ce groupe nécessitait plus fréquemment une hospitalisation à l'USI (20,9 % par rapport à 11,8 %;  $p = 0,02$ ) et une ventilation mécanique (14,8 % par rapport à 4,5 %;  $p < 0,001$ ). Les enfants avec des troubles neurologiques ou du développement neurologique ont donc été ajoutés à la liste des personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, et pour lesquels la vaccination est particulièrement recommandée.

### Résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge

Ces résidents présentent souvent un ou plusieurs problèmes de santé chronique et leur milieu de vie peut être propice à la propagation de la grippe.

### Personnes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans

Le nombre estimatif d'hospitalisations attribuables à la grippe dans ce groupe d'âge varie de 125 à 228 pour 100 000 personnes en bonne santé<sup>(18)</sup>, et les taux de mortalité augmentent avec l'âge<sup>(19)</sup>.

### Tous les enfants âgés de 6 à 59 mois

En se fondant sur des données existantes, le CCNI recommande l'inclusion de tous les enfants âgés de 6 à 59 mois parmi les personnes pour lesquelles l'administration du vaccin antigrippal est particulièrement recommandée. Pour plus de renseignements concernant les enfants âgés de 24 à 59 mois, veuillez consulter la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2012-2013](#) et, pour les enfants de 6 à 23 mois, veuillez consulter la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012](#).

### Femmes enceintes

Le CCNI recommande que toutes les femmes enceintes, quel que soit le stade de leur grossesse, figurent parmi les groupes pour lesquels le vaccin antigrippal inactivé est particulièrement recommandé; le CCNI fonde cette recommandation sur le risque de morbidité associée à la grippe pour les femmes enceintes<sup>(20-24)</sup>, sur les données probantes faisant état d'effets néonataux indésirables associés à l'hospitalisation de la mère durant la grossesse en raison d'une maladie respiratoire ou de la grippe<sup>(25-28)</sup>, sur les preuves que la vaccination des femmes enceintes protège les nouveau-nés contre la grippe et l'hospitalisation liée à la grippe<sup>(29-32)</sup>, ainsi que sur les données probantes indiquant que les bébés nés durant la saison de la grippe de mères vaccinées sont moins susceptibles d'être prématurés, d'être petits pour leur âge gestationnel ou d'avoir un faible poids à la naissance<sup>(33-36)</sup>.

L'innocuité du vaccin antigrippal inactivé durant la grossesse a été examinée<sup>(37)</sup>. Des études actives sur l'administration du vaccin antigrippal durant la grossesse n'ont fait preuve d'aucun effet nocif de la vaccination antigrippale pour la mère ou le fœtus<sup>(38)</sup>. Malgré la petite taille cumulative des échantillons de ces études actives portant sur la vaccination antigrippale pour les femmes enceintes, surtout au cours du premier trimestre, la surveillance passive n'a pas soulevé de préoccupations concernant l'innocuité du vaccin inactivé, bien que celui-ci ait été largement administré aux femmes enceintes depuis plusieurs décennies<sup>(22,23,37,39)</sup>. La surveillance à la suite de l'administration du vaccin pH1N1, adjuvanté ou non, à plus de 100 000 femmes enceintes au Canada et à plus de 488 000 femmes enceintes en Europe, n'a révélé aucune préoccupation relativement à l'innocuité du vaccin<sup>(40, 41)</sup>.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur la vaccination antigrippale durant la grossesse et pour connaître les autres données sur lesquelles le CCNI s'est basé pour formuler cette recommandation, voir la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012](#) et la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2012-2013](#).

### Autochtones

S'appuyant sur le corpus de données probantes indiquant que le taux d'hospitalisation et de mortalité associées à la grippe est plus élevé chez les Autochtones, le CCNI recommande l'inclusion des Autochtones dans les groupes pour lesquels le vaccin antigrippal est particulièrement recommandé.

Selon certains, le risque accru de grippe grave pour la population autochtone est attribuable à de multiples facteurs, notamment à la forte prévalence de maladies chroniques (p. ex. diabète, maladie pulmonaire chronique et insuffisance rénale terminale)<sup>(42)</sup> dans cette population, à l'obésité, aux retards dans l'accès aux soins, ainsi qu'à une plus grande vulnérabilité aux maladies due à des logements insalubres et surpeuplés<sup>(43-45)</sup>. Pour obtenir de plus amples renseignements sur les données probantes examinées en vue de l'orientation de cette recommandation, veuillez consulter la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012](#).

## PERSONNES SUSCEPTIBLES DE TRANSMETTRE LA GRIPPE À DES PERSONNES PRÉSENTANT UN RISQUE ÉLEVÉ DE COMPLICATIONS OU D'HOSPITALISATION LIÉES À LA GRIPPE

Les personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à haut risque doivent être vaccinées tous les ans, que les sujets à risque aient été vaccinés ou non. L'immunisation des prestataires de soins diminue à la fois le risque pour ces derniers de contracter la maladie, mais aussi le risque de décès et d'autres effets graves pour les patients dont ils prennent soin<sup>(46-52)</sup>. La vaccination des prestataires de soins et des résidents est associée à une diminution du risque d'éclotions de SG<sup>(53)</sup>. Les personnes plus susceptibles de transmettre la grippe à des sujets qui présentent un risque de complications médicales ou d'hospitalisation liées à la grippe sont les suivantes :

### **Prestataires de soins de santé et d'autres soins dans les établissements et les milieux communautaires**

Ce groupe comprend les travailleurs de la santé (TS), les visiteurs réguliers, le personnel d'urgence, les personnes qui ont des contacts avec des sujets vivant en établissement de soins continus ou de longue durée ou dans des résidences, les personnes qui prodiguent des soins à domicile à des sujets appartenant à un groupe à haut risque et les étudiants des services de santé connexes.

Aux fins de la présente déclaration, TS comprennent toute personne, rémunérée ou non, qui fournit des services, travaille, fait du bénévolat ou offre une formation dans un établissement de soins de santé.

La vaccination antigrippale procure des bienfaits tant aux TS qu'aux patients dont ils s'occupent. Le CCNI considère que l'administration du vaccin antigrippal aux TS constitue un élément essentiel des normes de conduite pour la protection de leurs patients.

La transmission de la grippe entre des TS infectés et leurs patients vulnérables est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes. Des essais comparatifs avec répartition aléatoire, menés dans des établissements de soins gériatriques de longue durée, ont démontré que la vaccination des TS est associée à des baisses importantes de la morbidité<sup>(48,51,54)</sup> et de la mortalité toutes causes confondues<sup>(47,48,50,51,54)</sup> pour les résidents de ces établissements. Par conséquent, les TS doivent considérer que la vaccination antigrippale annuelle fait partie de leur responsabilité de prodiguer des soins de la plus haute qualité. En l'absence de contre-indications, les TS qui refusent de se faire vacciner contre la grippe manquent à leur obligation de diligence envers leurs patients.

Le CCNI recommande l'utilisation du VTI ou du VQI, et non du VVAI, pour les TS, pour deux raisons. Premièrement, et c'est le point le plus important, la plupart des études

comparatives menées auprès de sujets âgés de 18 à 59 ans ont constaté que le VTI était plus efficace<sup>(55)</sup>. Deuxièmement, comme il est indiqué à la section II, par précaution, les personnes recevant un VVAI doivent éviter d'être en contact étroit avec des personnes présentant une immunodépression grave (p. ex. les receveurs d'une greffe de moelle osseuse nécessitant l'isolement) pendant au moins deux semaines suivant la vaccination, en raison du risque théorique de transmission du virus et d'une infection.

Conformément aux directives de l'Agence énoncées dans les *Lignes directrices : Mesures de prévention et de contrôle des infections à l'intention des travailleurs de la santé dans les établissements de soins actifs et les établissements de soins de longue durée – Grippe saisonnière*, tous les organismes de soins de santé devraient posséder un plan écrit de gestion des éclosions de grippe au sein de leurs établissements<sup>(56)</sup>. Ce plan doit comprendre des politiques et des programmes visant à optimiser l'immunisation du personnel contre la grippe<sup>(57)</sup>. Dans le cadre de la gestion des éclosions, les lignes directrices susmentionnées de l'Agence recommandent d'envisager la chimioprophylaxie pour tous les TS non vaccinés, sauf contre-indications. Les directives relatives à l'utilisation de médicaments antiviraux à des fins prophylactiques se trouvent dans les lignes directrices de l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada (AMMI), *L'utilisation de médicaments antiviraux contre l'influenza : Un document de base pour les praticiens*<sup>(58)</sup>.

### **Contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes qui présentent un risque élevé de complications liées à la grippe, que ces dernières aient été vaccinées ou non**

Ce groupe comprend les membres du même foyer que les personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, énumérées plus haut dans le présent document, y compris les contacts familiaux âgés de moins de 60 mois. Les contacts familiaux des nourrissons de moins de 6 mois (qui courent également un risque élevé de complications associées à la grippe, mais pour lesquels le vaccin antigrippal n'est pas approuvé), ainsi que les membres d'un foyer attendant un nouveau-né pendant la saison de la grippe font également partie de ce groupe.

Sont également concernées les personnes qui prennent régulièrement soin d'enfants d'un âge inférieur ou égal à 59 mois, que ce soit à leur domicile ou ailleurs, ainsi que les personnes qui fournissent des services à des sujets à haut risque dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex. équipage de navire).

## **AUTRES**

### **Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels**

On devrait encourager la vaccination de ces personnes afin de réduire au minimum la perturbation des services et des activités courantes durant les épidémies annuelles. Les personnes qui fournissent des services communautaires essentiels, y compris les adultes qui travaillent et qui sont en bonne santé, doivent envisager la vaccination annuelle contre la grippe, car il a été établi que cette intervention contribuait à réduire l'absentéisme dû aux maladies respiratoires et à d'autres maladies connexes<sup>(51, 59-61)</sup>.

### **Personnes en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les activités d'abattage**

Le CCNI recommande que les personnes qui sont en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les opérations d'abattage reçoivent le vaccin contre la grippe saisonnière, étant donné que ces personnes présentent un plus grand risque de contracter la grippe aviaire en raison de leur exposition au virus durant l'opération d'abattage



(voir ci-dessous)<sup>(62-65)</sup>. Le CCNI a toutefois conclu qu'à l'heure actuelle, les données probantes sont insuffisantes pour recommander la vaccination antigrippale systématique des ouvriers des porcheries. Les renseignements à l'appui de cette recommandation se trouvent dans l'Annexe 1 : Examen des données probantes sur l'exposition professionnelle des ouvriers des porcheries et des poulaillers de la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2013-2014.

Bien que l'immunisation contre la grippe saisonnière ne prévienne pas l'infection par la grippe aviaire, certains pays<sup>(66)</sup> et certaines provinces recommandent la vaccination antigrippale annuelle des ouvriers des poulaillers, selon l'argument voulant que la prévention des infections par les souches de grippe humaine pourrait réduire le potentiel théorique de réassortiment des gènes des virus humain et aviaire advenant une co-infection de ces travailleurs par les virus de la grippe aviaire et de la grippe humaine<sup>(67)</sup>.

On peut définir le contact direct comme une exposition suffisante à la volaille infectée pour favoriser la transmission du virus de la grippe aviaire à la personne exposée. Les personnes visées sont celles qui font l'abattage, ainsi que toutes celles qui sont directement exposées au virus de la grippe aviaire, tels que les vétérinaires chargés de la supervision et les inspecteurs. Le recours à des mesures de biosécurité, telles que le port d'équipement de protection individuelle et la prise d'antiviraux, est essentiel. Pour obtenir de plus amples renseignements concernant les recommandations durant une éclosion de grippe aviaire au pays, veuillez consulter les conseils de l'Agence à l'adresse [http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/daio-enia/pdf/nat-ai-guide-2006\\_f.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/daio-enia/pdf/nat-ai-guide-2006_f.pdf).

## IV. PRÉPARATIONS VACCINALES OFFERTES AU CANADA

Les sections qui suivent fournissent des renseignements pertinents sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité des différents types de vaccins antigrippaux offerts à l'heure actuelle.

Les renseignements pertinents clés et les différences entre les vaccins sont mis en évidence à l'**annexe A**.

### **VACCINS ANTIGRIPPAUX INACTIVÉS**

Les vaccins inactivés contre la grippe saisonnière comportent des quantités normalisées de la protéine HA provenant de souches de semence représentatives des deux sous-types humains du virus de la grippe A (H3N2 et H1N1) et d'une (pour les vaccins trivalents) ou des deux (pour les vaccins quadrivalents) lignées grippales B (Yamagata ou Victoria). La quantité de NA dans les vaccins n'est pas standardisée. Les anticorps sériques anti-HA produits contre l'un des sous-types du virus A ne devraient conférer qu'une protection légère, voire nulle, contre les souches appartenant à l'autre sous-type. Des études plus poussées devront être menées pour déterminer si le vaccin trivalent peut induire une protection immunitaire contre l'ensemble des lignées B; cette protection pourrait toutefois dépendre de facteurs tels que l'âge de la personne et son exposition antérieure aux antigènes des deux lignées B<sup>(68-73)</sup>.

### Vaccins trivalents antigrippaux inactivés : vaccins sans adjuvant à injection IM (VTI), à dose normale

Vaccins offerts à l'heure actuelle

- Agriflu<sup>MD</sup> (Novartis)
- Fluviral<sup>®</sup> (GlaxoSmithKline)
- Fluzone<sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur)
- Influvac<sup>®</sup> (BGP Pharma ULC; remarque : les produits pourraient encore être étiquetés Abbott)
- Vaxigrip<sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur)

#### Efficacité potentielle et efficacité réelle

De nombreuses études prouvent l'efficacité du vaccin antigrippal, celui-ci étant plus efficace pour prévenir la grippe confirmée en laboratoire que les troubles répondant à la définition clinique de la maladie<sup>(74)</sup>. Chez des enfants en bonne santé (d'un âge inférieur ou égal à 16 ou 18 ans, selon l'étude), une synthèse systématique et des méta-analyses ont révélé que l'efficacité du vaccin contre la grippe confirmée en laboratoire variait de 59 à 82 %; de même, un examen de la littérature scientifique mené en 2013 et qui portait sur l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin antigrippal pour des enfants en bonne santé âgés de 5 à 18 ans, a révélé que, bien que variable, l'efficacité du vaccin antigrippal contre la grippe confirmée en laboratoire se situait le plus souvent entre 65 et 85 %<sup>(75-93)</sup>. L'efficacité contre la grippe sérologiquement confirmée (augmentation des titres d'anticorps par rapport aux taux après la vaccination) variait entre 54 et 63 %, tandis que l'efficacité contre la maladie clinique fluctuait entre 33 et 36 %<sup>(94-96)</sup>. Dans l'ensemble, les études incluses dans l'examen de la littérature scientifique de 2013 font peu mention de l'efficacité du vaccin contre la maladie clinique pour les enfants en bonne santé, bien qu'une des six études ayant évalué ce facteur semble indiquer un taux d'efficacité variant de 68 à 85 %<sup>(75,77,79,83,87,97)</sup>.

Une revue systématique portant sur des adultes en bonne santé a estimé que l'efficacité potentielle du vaccin antigrippal inactivé contre la grippe confirmée en laboratoire était de 62 % (IC à 95 % : 52 à 69 %) et que son efficacité réelle contre le SG était de 16 % (IC à 95 % : 9 à 23 %) lorsque les souches vaccinales correspondaient aux souches en circulation<sup>(98)</sup>. Deux autres études font état d'une efficacité légèrement moindre du vaccin, celle-ci ayant été estimée à 55 % (IC à 95 % : 41 à 65 %) durant la saison 2006-2007<sup>(99)</sup> et à 68 % (IC à 95 % : 46 à 81 %) durant la saison 2007-2008<sup>(100)</sup>. L'efficacité du vaccin pour les adultes en bonne santé a été établie à 50 % (IC à 95 % : 27 à 65 %) durant certaines saisons au cours desquelles la souche du vaccin ne correspondait pas au virus en circulation; cette discordance est cependant relative et le degré de protection croisée devrait varier<sup>(98,101,102)</sup>.

Pour les personnes âgées, l'efficacité du vaccin est d'environ la moitié de ce qu'elle est pour les adultes en bonne santé et elle varie en fonction de la population à l'étude et des indicateurs de résultats<sup>(94,103)</sup>. Des synthèses systématiques ont montré que le vaccin antigrippal réduit la fréquence de la pneumonie, des hospitalisations et des décès chez les personnes âgées<sup>(94)</sup>, ainsi que les exacerbations chez les personnes atteintes de bronchopneumopathie chronique obstructive<sup>(104)</sup>.

Les études d'observation ont démontré que l'immunisation réduisait le nombre de visites médicales, d'hospitalisations et de décès pour les personnes à haut risque âgées de 18 à 64 ans<sup>(105)</sup>, le nombre d'hospitalisations pour une maladie cardiaque ou un AVC chez les personnes âgées<sup>(106)</sup>, et le nombre d'hospitalisations et de décès chez les personnes diabétiques d'un âge égal ou supérieur à 18 ans<sup>(107)</sup>, pendant les épidémies de grippe. Il

convient toutefois d'interpréter avec prudence les données des études d'observation qui utilisent des résultats cliniques non spécifiques et qui ne tiennent pas compte des différences d'état fonctionnel ou de comportements en matière de santé<sup>(108-112)</sup>.

L'efficacité du vaccin pourrait être plus faible dans certaines populations (p. ex. les personnes immunodéprimées, les personnes âgées) que pour les adultes en bonne santé. Cependant, l'éventualité d'une efficacité moindre ne doit pas empêcher la vaccination des personnes à haut risque de morbidité associée à la grippe, puisque les personnes vaccinées ont malgré tout plus de chances d'être protégées que celles qui ne le sont pas.

Une synthèse systématique et une méta-analyse réalisées en 2012 par Osterholm et coll. et portant sur l'efficacité réelle et potentielle du vaccin contre la grippe ont trouvé que l'efficacité des VTI pour les adultes était inférieure à celle observée dans d'autres études<sup>(113)</sup>. Les études incluses menées auprès de personnes âgées de 18 à 64 ans ont porté sur neuf saisons grippales, et l'efficacité commune du vaccin selon le modèle à effets aléatoires a été de 59 % (IC à 95 % : 51 à 67 %). Les auteurs n'ont trouvé aucun article qui répondait à leurs critères d'inclusion quant à l'efficacité du VTI pour les enfants ou les adultes plus âgés. Ces auteurs ont constaté que l'efficacité réelle du vaccin contre la grippe saisonnière était variable, 6 des 17 analyses examinées dans le cadre de neuf études ayant révélé une protection importante (limite inférieure de l'IC à 95 % > 0 %) contre la grippe confirmée en laboratoire et ayant nécessité une intervention médicale (patients hospitalisés et patients en consultation externe). Les conclusions des auteurs de cette synthèse peuvent toutefois être sujettes à interprétation, en raison des critères d'inclusion restrictifs utilisés pour choisir les données probantes dans le cadre de la synthèse. La méthodologie utilisée par le CCNI s'appuie sur des critères d'inclusion plus vastes pour le choix des données probantes disponibles, de sorte que l'interprétation des données peut différer celles des autres synthèses.

Étant donné que le virus de la grippe en circulation change d'une année sur l'autre et que l'immunité des personnes vaccinées diminue progressivement, la vaccination antigrippale annuelle est recommandée. Bien que le CCNI ait eu connaissance d'études récentes portant à croire que la protection conférée par le vaccin pourrait être supérieure pour les personnes qui n'ont pas d'antécédents récents de vaccination, le meilleur moyen de parvenir à une protection optimale contre la grippe d'une saison à l'autre reste l'immunisation annuelle contre la grippe<sup>(114,115)</sup>. Le CCNI continuera de surveiller la situation.

Le CCNI continue d'encourager les recherches de qualité supérieure sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux, puisqu'elles permettent d'obtenir des renseignements essentiels à l'appui des recommandations en matière de vaccination antigrippale et que les données sur plusieurs sujets pertinents demeurent incomplètes.

### **Immunogénicité**

Les réponses à médiation tant humorale que cellulaire joueraient un rôle dans l'immunité contre la grippe.

Bien que l'immunité humorale jouerait un rôle déterminant dans la protection contre les infections, on reconnaît de plus en plus l'importance de l'immunité à médiation cellulaire — notamment la réponse des lymphocytes T cytotoxiques aux composants viraux internes — dans la protection contre les complications graves de la grippe, en particulier celles associées aux variations dans les sous-types HA (liées à la cassure et au glissement)<sup>(116)</sup>.

L'administration du VTI par voie IM entraîne la production d'anticorps circulants de type

immunoglobulines G (IgG) dirigés contre les protéines virales HA et NA, ainsi qu'une réponse plus limitée des lymphocytes T cytotoxiques.

### **Considérations relatives aux études d'immunogénicité dans la population pédiatrique**

Certaines études ont montré des différences d'immunogénicité entre les divers vaccins antigrippaux administrés à de jeunes enfants<sup>(117-120)</sup>. Cependant, l'utilisation d'une dose de 0,5 mL d'un VTI sans adjuvant a déclenché une réponse immunitaire plus comparable entre les vaccins qu'une dose de 0,25 mL chez les enfants de moins de 24 mois et les enfants non sensibilisés.

Dans l'ensemble, la signification clinique de ces constatations n'est pas claire, étant donné que l'efficacité des vaccins n'a pas été étudiée et qu'elle pourrait rester inchangée, même dans les cas où l'immunogénicité est plus faible. De même, il n'existe pas de critères d'homologation établis pour l'immunogénicité chez les jeunes enfants, puisque les données sur l'immunité pour ce groupe d'âge sont généralement insuffisantes. Les quatre études, qui ont fait l'objet d'une analyse des différentes réponses immunologiques face aux différents produits, ont utilisé les critères d'homologation employés pour les adultes, et ces critères n'ont pas montré qu'ils corrôlaient avec un taux d'efficacité de 50 % chez les enfants. Aucun corrôlat n'a été repéré ni validé sur le plan clinique dans la population pédiatrique, et il reste nécessaire de mieux définir les corrôlats immunitaires de protection.

Il est important de noter que le CCNI recommande l'utilisation d'une dose de 0,5 mL pour toutes les personnes qui reçoivent un vaccin antigrippal inactivé sans adjuvant, y compris les jeunes enfants, ce qui semblerait tempérer la diminution de la réaction immunitaire observée dans les études réalisées avec une dose de 0,25 mL. En raison du manque de données, il n'y a aucune modification des recommandations de produit à l'heure actuelle, et tous les produits approuvés pour la population pédiatrique peuvent être utilisés pour l'immunisation des enfants contre la grippe, en tenant compte des recommandations présentées dans le tableau 2 et relatives aux vaccins à privilégier.

### **Considérations relatives aux personnes âgées et aux personnes immunodéprimées**

S'il est vrai que la réponse immunitaire initiale des personnes âgées peut être plus faible envers certaines composantes du vaccin antigrippal comparativement à celle observée dans d'autres groupes d'âge, un examen de la littérature scientifique n'a pas mis en évidence de baisse subséquente des anticorps qui serait plus rapide chez les personnes âgées que dans les groupes plus jeunes<sup>(121)</sup>.

La vaccination antigrippale peut entraîner la production d'anticorps protecteurs chez une proportion importante d'adultes et d'enfants présentant un déficit immunitaire, notamment les greffés, les personnes atteintes d'une maladie proliférative du système hématopoïétique ou lymphatique et les patients vivant avec le VIH<sup>(122-125)</sup>.

La plupart des études montrent que l'administration, durant la même saison, d'une deuxième dose du vaccin antigrippal aux personnes âgées ou à d'autres personnes dont la réponse immunitaire pourrait être compromise ne renforce pas l'immunité de façon cliniquement significative<sup>(126-129)</sup>.

### **Innocuité**

On n'a observé aucune augmentation des cas de fièvre ou d'autres symptômes généraux chez les adultes en bonne santé ayant reçu le VTI par rapport à ceux qui avaient reçu un placebo. Le VTI est sûr et bien toléré pour les enfants en santé. Des réactions locales

bénignes au site d'injection, surtout une sensibilité, sont observées chez au plus 7 % des enfants en bonne santé de moins de 3 ans<sup>(130-132)</sup>. Une fièvre peut apparaître après la vaccination chez au plus 12 % des enfants vaccinés âgés de 1 à 5 ans<sup>(85,132)</sup>.

Chez les adultes d'un âge égal ou supérieur à 60 ans, les réactions locales courantes aux vaccins antigrippaux sans adjuvant administrés par voie IM comprennent les rougeurs, l'enflure, la douleur et l'induration. Ces réactions durent deux ou trois jours et nuisent rarement aux activités normales. Les réactions systémiques courantes chez les adultes d'un âge égal ou supérieur à 60 ans qui reçoivent des vaccins antigrippaux comprennent les céphalées, les malaises, la myalgie, l'épuisement, l'arthralgie et la fièvre.

### **Vaccins trivalents antigrippaux inactivés : vaccins sans adjuvant à injection IM (VTI), à haute dose**

Vaccins offerts à l'heure actuelle

- Fluzone<sup>MD</sup> Haute dose (Sanofi Pasteur)

#### **Efficacité potentielle et efficacité réelle**

Deux essais contrôlés avec répartition aléatoire et une étude de cohorte rétrospective ont mesuré l'efficacité relative de Fluzone<sup>MD</sup> Haute dose comparativement à un VTI à dose normale pour les adultes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans. L'efficacité relative du vaccin à haute dose par rapport au vaccin à dose normale contre la grippe symptomatique confirmée en laboratoire était de 12,5 % (IC à 95 % : de -141 à 66) dans un essai contrôlé randomisé mené pendant une saison principalement marquée par le virus A(H1N1) avec une non-concordance entre le vaccin et la souche<sup>(133)</sup>, et de 24 % (IC à 95 % : de 10 à 36) dans un second essai de plus grande ampleur réalisé sur deux saisons<sup>(134-136)</sup>. Dans une étude de cohorte rétrospective sur des bénéficiaires du régime d'assurance-maladie Medicare aux États-Unis, réalisée au moyen de données administratives, il a été estimé que l'efficacité de Fluzone<sup>MD</sup> Haute dose était de 22 % supérieure (IC à 95 % : 15 à 29) à celle du vaccin à dose normale pour prévenir la grippe symptomatique, et de 22 % supérieure (IC à 95 % : 16 à 27) à celle du vaccin à dose normale pour prévenir l'hospitalisation due à la grippe<sup>(137)</sup>.

Des données préliminaires indiquent qu'il pourrait y avoir un effet lié à l'âge chez les personnes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans, selon lequel les sujets qui sont plus âgés ou plus vulnérables à la grippe pourraient être mieux protégés par le vaccin à haute dose. Une analyse complémentaire<sup>(134)</sup>, réalisée au moyen des données de l'essai d'efficacité de plus grande ampleur susmentionné, a montré que les estimations de l'efficacité réelle du vaccin étaient supérieures pour les personnes d'un âge égal ou supérieur à 75 ans, ainsi que pour celles présentant au moins deux comorbidités à haut risque<sup>(136)</sup>. Même si l'écart entre les estimations n'était pas significatif d'un point de vue statistique, cet essai ne permettait pas non plus de fournir des données suffisantes pour l'analyse complémentaire. Dans l'étude menée par Izurieta *et al.*, l'efficacité relative du vaccin à haute dose par rapport au VTI à dose normale était de 36 % (IC à 95 % : de 13 à 54) chez les adultes âgés de 85 ans et plus, même si l'écart entre l'estimation globale et l'estimation stratifiée en fonction de l'âge n'était pas significatif d'un point de vue statistique. D'autres études sont nécessaires pour explorer davantage ce point.

#### **Immunogénicité**

Cinq études ont comparé les taux de séroconversion chez les participants aux études recevant le VTI à haute dose et à dose normale parmi les personnes âgées de 65 ans et plus<sup>(138-143)</sup>. Dans les cinq études, les taux de séroconversion étaient d'environ 19 %

supérieurs (variation de 8 à 39 %) chez les personnes ayant reçu le vaccin à haute dose et ce, pour les trois souches contenues dans les vaccins. De même, les taux de séroconversion étaient plus élevés chez les personnes ayant reçu le vaccin à haute dose que chez celles ayant reçu la dose normale pour les participants d'un âge égal ou supérieur à 75 ans et pour une cohorte de participants atteints d'une maladie cardiopulmonaire sous-jacente.

Six études ont fait état de taux de séroprotection plus élevés chez les personnes âgées ayant reçu le VTI à haute dose par rapport à celles vaccinées avec le VTI à dose normale<sup>(133, 135, 138-143)</sup>. La séroprotection était significativement plus élevée pour les trois souches contenues dans les vaccins dans trois des cinq études ayant évalué la signification des résultats. Les résultats étaient différents dans les deux autres études. Dans l'étude de Couch et coll. (2007), la séroprotection était plus élevée uniquement contre le virus de type A(H1N1), ce qui pourrait être attribuable au fait que 78 % des participants avaient été vaccinés contre les mêmes souches grippales dans les six mois précédant l'étude<sup>(139)</sup>. Dans l'étude menée par Nace et coll. (2015), la séroprotection était plus élevée contre les virus de type A(H3N2) et B, mais pas A(H1N1); ce résultat pourrait s'expliquer par la circulation des souches durant l'étude, qui a rendu difficile l'évaluation de la séroprotection contre ce sous-type<sup>(143)</sup>.

Les ratios de la moyenne géométrique des titres (MGT) des réponses des participants aux vaccins antigrippaux à haute dose par rapport à celles aux vaccins à dose normale ont été relevés dans plusieurs études et ont été calculés pour les études qui indiquaient les titres relevés dans chacun des groupes après la vaccination pour chacun des vaccins<sup>(133, 135, 138-142)</sup>. La séroration aux souches de grippe B présentes dans les vaccins était environ 1,5 fois plus élevée (1,3 à 1,7 fois) chez les personnes ayant reçu le VTI à haute dose que chez celles ayant reçu le VTI à dose normale. Le rapport de la MGT des souches de grippe A était environ 1,8 fois plus élevé (1,6 à 2,3 fois) chez les personnes ayant reçu le VTI à haute dose que chez celles ayant reçu le VTI à dose normale.

### Innocuité

Il a été observé que le VTI à haute dose entraînait un taux supérieur de quelques réactions systémiques par rapport au VTI à dose normale servant de comparateur. Les études ont fait état de taux plus élevés de malaise<sup>(138)</sup>, de myalgie<sup>(138, 141)</sup> et de fièvre modérée ou forte<sup>(138)</sup>. La plupart des réactions étaient légères et disparaissaient dans les trois jours<sup>(138)</sup>. La fréquence des effets indésirables graves était semblable entre le vaccin à dose normale et le vaccin à haute dose<sup>(133, 135, 138, 139)</sup>.

### Vaccins quadrivalents antigrippaux inactivés : vaccins sans adjuvant à injection IM (VAQ)

Vaccins offerts à l'heure actuelle

- Flulaval<sup>®</sup> Tetra (GlaxoSmithKline)
- Fluzone<sup>MD</sup> quadrivalent (Sanofi Pasteur)

### Efficacité potentielle et efficacité réelle

D'après un examen documentaire sur les vaccins antigrippaux quadrivalents effectué par le CCNI, une seule étude à ce jour a mesuré l'efficacité potentielle des VQI. Dans cette étude, l'efficacité du vaccin a été estimée à 59 % chez les enfants de trois à huit ans, par comparaison avec les enfants ayant reçu un vaccin contre l'hépatite A<sup>(144)</sup>. Aucune publication n'a été trouvée portant sur des études comparant directement les vaccins trivalents et quadrivalents, inactivés ou vivants atténués, sur le plan de leur efficacité potentielle ou réelle.



### **Immunogénicité**

Dans ce même examen documentaire, le CCNI a examiné les données sur l'immunogénicité des VQI produits par les fabricants de vaccins antigrippaux au Canada au moment de l'examen, à savoir GlaxoSmithKline, AstraZeneca et Sanofi Pasteur. Les résultats des essais de phases II et III ayant comparé les vaccins trivalents aux vaccins quadrivalents démontrent dans l'ensemble la non-infériorité des vaccins quadrivalents pour les souches H3N2, H1N1 et B contenues dans les préparations trivalentes. Comme on s'y attendait, ces études montrent que les personnes ayant reçu le vaccin quadrivalent, qui contient la souche B, ont présenté une meilleure réponse immunitaire contre cette souche, qui n'est pas présente dans la préparation trivalente. Les résultats ont été comparables pour tous les groupes d'âge et tous les types de vaccins (inactivés ou VVAI).

Selon certaines données inédites que les fabricants ont présentées au CCNI, la réponse immunitaire contre les virus H3N2 et H1N1 variait selon que les sujets avaient reçu le VQI ou le VTI. À titre d'exemple, dans une étude réalisée par un fabricant auprès d'enfants âgés de 6 à 35 mois, les taux de séroconversion et de séroprotection contre les virus H1N1 et H3N2 étaient beaucoup plus élevés chez les enfants qui avaient reçu le VQI que chez ceux qui avaient reçu le VTI. Il est à noter que les VQI et les VTI utilisés dans cette étude ont été fabriqués selon des processus différents. Une autre étude réalisée par un autre fabricant auprès de personnes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans a révélé que le taux de séroconversion contre le virus H1N1 était statistiquement plus faible après l'administration du VQI que du VTI. Les MGT pour le H1N1 étaient également légèrement plus faibles après l'administration du VQI que du VTI; toutefois, ce résultat n'était pas inférieur d'un point de vue statistique. Les chercheurs n'ont pas expliqué davantage ces résultats. Par ailleurs, le nombre de patients dans ces études est relativement faible et l'importance clinique de ces résultats reste inconnue. Comme il a été mentionné précédemment, il n'existe aucune donnée comparative sur l'efficacité potentielle et réelle du VTI et du VQI.

Durant les essais de phase III, les personnes ayant reçu les vaccins trivalents ont présenté à un moindre degré une certaine réponse immunitaire contre la souche B absente des vaccins trivalents. Durant une étude réalisée sur des adultes, les vaccins trivalents et quadrivalents ont tous deux satisfait aux critères des lignes directrices du Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) et du Centre for Biologics Evaluation and Research (CBER), y compris ceux qui s'appliquent à la souche absente du vaccin trivalent. Dans toutes les autres études, le vaccin trivalent n'a pas satisfait à au moins un des critères de séroprotection ou de séroconversion contre la souche B absente. Selon certaines hypothèses, il existerait un certain degré de réactivité croisée entre les souches de type B. Cette protection croisée contre l'infection par une lignée, qui serait conférée par la vaccination contre l'autre lignée, reste toutefois à confirmer, mais elle devrait être faible<sup>(145)</sup>.

### **Innocuité**

Durant les essais de phase III du VQI, les taux d'effets indésirables associés aux vaccins trivalents et quadrivalents ont été dans l'ensemble comparables et se situaient dans les taux prévus. La plupart de ces études n'ont toutefois porté que sur un nombre limité de patients. Comme les vaccins quadrivalents ont un contenu antigénique supérieur à celui des vaccins trivalents, une surveillance durant les essais de phase IV et après la commercialisation devra avoir lieu pour déterminer si les vaccins quadrivalents augmentent la réactogénicité.

## Vaccins trivalents antigrippaux inactivés : vaccins avec adjuvant à injection IM (VTIa)

Vaccins offerts à l'heure actuelle

- Flud<sup>MD</sup> (Novartis)
- Flud Pédiatrique<sup>MC</sup> (Novartis)

### 1. Flud<sup>MD</sup> (Novartis)

#### Efficacité potentielle et efficacité réelle

Une étude de phase III, avec répartition aléatoire et effectuée à l'insu de l'observateur, comparait l'innocuité et l'immunogénicité d'un vaccin antigrippal contenant l'adjuvant MF59 à celles d'un vaccin antigrippal sans adjuvant pour des adultes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans. Les résultats de cette étude n'ont montré aucune différence importante d'efficacité clinique des VTI avec adjuvant et sans adjuvant pour le SG<sup>(146)</sup>. Cette étude ne visait toutefois pas à estimer l'efficacité des vaccins par rapport aux cas confirmés en laboratoire.

Selon les quelques études d'observation qui ont été effectuées, il semble que le risque d'hospitalisation liée à la grippe et de complications de la grippe pour les personnes âgées soit moindre pour les personnes ayant reçu Flud<sup>MD</sup> que pour celles qui n'ont pas été vaccinées ou qui ont reçu un vaccin sous-unitaire trivalent inactivé sans adjuvant. Ces études comportent toutefois d'importantes limites méthodologiques qui en compliquent l'interprétation<sup>(147-152)</sup>.

Une étude d'observation canadienne réalisée en Colombie-Britannique par Van Buynder et coll. a comparé l'efficacité du Flud<sup>MD</sup> et du VIT pour réduire la grippe confirmée en laboratoire chez les personnes âgées<sup>(153)</sup>. Durant la saison 2011-2012, l'étude communautaire cas-témoin a porté sur des personnes âgées relevant de trois autorités sanitaires. Pour faire partie de cette étude, les participants devaient être âgés d'au moins 65 ans, avoir manifesté un SG et avoir subi un prélèvement et un test pour la grippe. Les participants incluaient des personnes âgées vivant dans des établissements de soins de longue durée et d'autres vivant dans la collectivité. Le test de dépistage de la grippe a été effectué dans le cadre des soins cliniques de routine. Les cas correspondaient aux personnes dont les tests de dépistage de la grippe étaient positifs, alors que les témoins étaient ceux ayant obtenu un test négatif. Le choix du vaccin administré a été déterminé sur la base de facteurs externes, notamment l'emplacement géographique et la disponibilité des vaccins, et ces facteurs n'étaient pas contrôlés. L'étude comportait au total 84 cas et 198 témoins, ce que les auteurs ont qualifié de très petit échantillon, qu'ils ont attribué au faible niveau d'activité grippale dans la collectivité cette année-là. Les résultats de diverses analyses multivariées ont montré que l'efficacité de Flud<sup>MD</sup> était de 58 % (IC à 95 % : 5 à 82), avec une efficacité relative de 63 % (IC à 95 % : 4 à 86) comparativement à celle du VTI. Cette étude n'a pas évalué la protection contre l'hospitalisation. Les auteurs indiquent que cette étude comporte un certain nombre de limites, notamment la petite taille de l'échantillon et une faible activité grippale dans la collectivité au cours de cette année, et que des études répétées au cours des années suivantes sont nécessaires pour confirmer les trouvailles et chercher une variation potentielle dans la souche ne pouvant être évaluée en raison d'une année de souche relativement homogène.

#### Immunogénicité

Le mécanisme d'action de l'adjuvant MF59 n'est pas bien établi et il a surtout été étudié dans des modèles *in vitro* et murins. Il ressort de ces études que le MF59 pourrait agir différemment des adjuvants à base d'aluminium. Ces études montrent que le MF59 agit localement au niveau des fibres musculaires pour créer un environnement immuno-stimulateur au point

d'injection<sup>(154)</sup>. Le MF59 accroît l'influx de phagocytes (p. ex. macrophages et monocytes) au point d'injection. Les phagocytes ainsi recrutés sont encore davantage stimulés par l'adjuvant, ce qui a pour effet d'accroître la production de chimiokines pour attirer un plus grand nombre de cellules immunitaires innées et provoquer la différenciation des monocytes en cellules dendritiques<sup>(155,156)</sup>. L'adjuvant MF59 facilite davantage l'internalisation de l'antigène par ces cellules dendritiques<sup>(155,157)</sup>. Le nombre globalement plus élevé de cellules disponibles localement augmente la probabilité d'interaction entre une cellule présentatrice de l'antigène et l'antigène lui-même, assurant ainsi un transport plus efficace de l'antigène vers les ganglions lymphatiques et améliorant de ce fait la stimulation des lymphocytes T<sup>(155)</sup>.

Selon les données d'essais comparatifs avec répartition aléatoire, Flud<sup>MD</sup> induit une plus forte immunogénicité et une réactivité croisée plus étendue que les vaccins sous-unitaires sans adjuvant, chez les adultes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans. Dans la récente étude de Frey et coll. (2014), le VTI sous-unitaire avec adjuvant a déclenché une réponse anticorps sensiblement plus élevée que le VTI sous-unitaire sans adjuvant, en particulier contre le virus A/H3N2, bien que la supériorité en fonction de critères prédéfinis n'ait pas été formellement obtenue<sup>(146)</sup>. En ce qui concerne l'amélioration de la réponse anticorps, le VTI sous-unitaire avec adjuvant a également affiché des résultats semblables — quoique moins uniformes — à ceux du vaccin à virion fragmenté, qui est le type de vaccin antigrippal le plus souvent utilisé au Canada. Les études comparant Flud<sup>MD</sup> au vaccin à virion fragmenté l'ont généralement comparé au vaccin Mutagrip<sup>®</sup>, lequel n'est pas sur le marché au Canada. La seule étude ayant comparé Flud<sup>MD</sup> et Vaxigrip<sup>MD</sup> montre une similitude des taux de séroprotection et de séroconversion contre le virus H3N2, ainsi qu'une réponse immunitaire plus élevée contre les virus H1N1 et B chez les personnes de moins de 75 ans ayant reçu Flud<sup>MD</sup><sup>(158)</sup>. Des taux de séroprotection et de séroconversion plus élevés ont également été observés pour les trois souches chez les personnes d'un âge égal ou supérieur à 75 ans qui avaient reçu Flud<sup>MD</sup>. Lors d'un essai clinique avec répartition aléatoire comparant Intanza<sup>MD</sup> (VTI par voie intradermique [VTI-ID]) à Flud<sup>MD</sup> auprès de participants d'un âge égal ou supérieur à 65 ans, la non-infériorité du vaccin par voie ID comparativement au vaccin avec adjuvant a été démontrée pour les souches A/H1N1 et B, mais pas pour la souche A/H3N2, à l'aide de l'épreuve d'inhibition de l'hémagglutination (IH), et pour les trois souches à l'aide du test d'hémolyse radiale simple (SRH)<sup>(159)</sup>.

Une étude canadienne menée par le Réseau de recherche sur l'influenza de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et des Instituts de recherche en santé sur le Canada (IRSC), soit le RRIAI, a examiné l'immunogénicité des vaccins Flud<sup>MD</sup> (VTIa), Intanza 15<sup>MD</sup> (VTI-ID) et Agriflu<sup>MD</sup> (VTI sous-unitaire) pour des personnes ambulatoires d'un âge égal ou supérieur à 65 ans qui vivaient dans la collectivité<sup>(156)</sup>. Il s'agit d'une étude comparative avec répartition aléatoire qui a porté sur 911 participants. Au début de l'étude, les titres d'anticorps dirigés contre la souche B (Brisbane) étaient trop élevés pour obtenir une évaluation significative de la réponse après la vaccination. Pour le virus H1N1, les taux de séroprotection mesurés par l'épreuve d'IH étaient beaucoup plus élevés après l'administration du VTIa qu'après l'utilisation d'autres vaccins; cette hausse n'a toutefois pas été corroborée par le test de SRH. Quant au virus H3N2, les taux de séroprotection mesurés à la fois par IH et par SRH étaient beaucoup plus élevés après l'administration du VTIa qu'après l'utilisation d'autres vaccins, tandis qu'aucune différence significative n'a été observée entre le VTI-ID et le VTI sous-unitaire. Durant l'essai de microneutralisation (MN), des titres d'anticorps  $\geq 40$  contre le virus H3N2 ont été plus souvent observés après l'administration du VTIa qu'après l'utilisation d'autres vaccins. Les MGT pour les deux virus A étaient les plus élevés après l'administration du VTIa. Lorsque les réponses immunitaires ont été comparées selon les critères établis pour l'homologation des vaccins antigrippaux pour les personnes âgées, les trois vaccins ont

satisfait au critère de séroprotection contre chaque virus (test d'IH et de SRH). Selon le test d'IH, le VTIa et le VTI-ID ont tous deux satisfait au critère de séroconversion et au critère relatif au facteur d'augmentation de la moyenne géométrique (MG) en regard des virus de type A. Le VTI n'a toutefois pas satisfait au critère de séroconversion en regard du virus H3N2. Selon le test de SRH, le critère relatif au facteur d'augmentation de la MG n'a été atteint pour aucun des virus après l'administration du VTI-ID ou du VTI, mais il a été atteint contre les virus de type A après l'administration du VTIa. Bien que statistiquement significatives, les différences de taux de séroprotection et des ratios des MGT observés après l'utilisation du VTIa par rapport au VTI étaient modestes. On ne sait pas encore avec certitude si cela se traduira par une meilleure protection contre l'infection.

Six mois après la vaccination, aucune différence significative n'a été observée entre les trois groupes en ce qui concerne les taux résiduels de séroprotection contre les virus de type A; cependant, seuls les sujets qui avaient reçu le VTIa ont présenté des taux supérieurs à 60 % contre chaque virus, répondant ainsi au critère international d'immunogénicité.

On ignore pour l'instant quelles sont les répercussions de ces résultats d'immunogénicité sur l'efficacité clinique; cette question devra faire l'objet d'études plus poussées.

### **Innocuité**

Le VTI contenant l'adjuvant MF59 produit des réactions locales au site d'injection (douleur, érythème et induration) beaucoup plus fréquemment que les vaccins sans adjuvant, mais ces réactions sont considérées comme bénignes et passagères. Les réactions générales (myalgie, céphalées, fatigue et malaise) associées à Flud<sup>MD</sup> surviennent à une fréquence comparable ou supérieure à celle observée avec les vaccins sans adjuvant; ces réactions sont considérées comme légères à modérées, et passagères.

## **2. Flud Pédiatrique<sup>MC</sup> (Novartis)**

### **Efficacité potentielle et efficacité réelle**

La Revue de la documentation portant sur l'utilisation du vaccin contre la grippe Flud Pédiatrique<sup>MC</sup> chez les enfants âgés de 6 à 72 mois, réalisée par le CCNI, n'a révélé qu'un seul essai d'efficacité du VTIa mené auprès d'enfants âgés de 6 à moins de 72 mois<sup>(160)</sup>. Toutefois, plusieurs considérations relatives à l'applicabilité de cet essai ont été notées dans le contexte canadien. Premièrement, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a déterminé un certain nombre de problèmes critiques liés à la gestion de l'essai, à la qualité des données et au traitement de celles-ci dans certains des centres de l'essai, pendant une inspection des bonnes pratiques cliniques menée dans le cadre du processus d'autorisation en Europe, ce qui pourrait avoir une incidence sur l'estimation de l'efficacité du vaccin antigrippal trivalent avec adjuvant<sup>(161)</sup>. Les auteurs de l'étude originale ont dirigé une nouvelle analyse de l'efficacité du vaccin en excluant les données issues de l'un des trois sites ayant fait l'objet d'une vérification, et n'ont déclaré aucun changement notable par rapport aux trouvailles originales<sup>(162)</sup>. Toutefois, les vérificateurs étaient d'avis que, compte tenu de la nature des lacunes repérées dans le site ayant fait l'objet de la vérification, elles auraient pu être constatées dans d'autres sites d'étude ne faisant pas l'objet de la vérification. Par conséquent, malgré la nouvelle analyse des données effectuée par l'entreprise, on se préoccupe toujours de la façon dont l'étude a été menée, ce qui aurait pu avoir une incidence sur l'exactitude de l'estimation de l'efficacité du vaccin.

Deuxièmement, le VTI sans adjuvant comparateur utilisé dans cette étude a généré – dans une autre étude indépendante – une réponse immunitaire plus faible que celle obtenue au

moyen d'un autre VTI sans adjuvant durant la saison 2006-2007<sup>(119,163)</sup>. On ne connaît pas avec certitude les conséquences de ces résultats sur la protection clinique. Enfin, la dose de 0,25 mL du vaccin comparateur qui a été administrée aux enfants de moins de 36 mois dans le cadre de l'étude est inférieure à la dose de 0,5 mL de vaccin antigrippal non adjuvanté qui est recommandée pour ce groupe d'âge au Canada.

Après avoir examiné cette information, le CCNI continue de penser que les problèmes susmentionnés en lien avec cet essai devraient être pris en considération pour l'évaluation des résultats de l'étude.

### **Immunogénicité**

Chez les enfants, les données probantes montrant que le VTla est plus immunogène que les VTI sans adjuvant comparables contre les virus de la grippe A et B sont limitées, mais concordent entre elles<sup>(160, 164-168)</sup>. En particulier, il a été démontré qu'une dose unique du VTla est plus immunogène qu'une dose unique d'un VTI sans adjuvant. Une étude a également démontré qu'elle produisait une moyenne géométrique des titres plus importante que deux doses de VTI sans adjuvant contre la grippe A.<sup>(168)</sup> Toutefois, tout comme le VTI sans adjuvant, en règle générale, le VTla a induit une réaction d'inhibition de l'hémagglutination contre les souches B plus faible que celle contre les souches A et, par conséquent, deux doses de VTla sont encore nécessaires pour obtenir une réponse immunitaire satisfaisante contre la grippe de type B.

Presque toutes les études comprises dans la *Revue de la documentation portant sur l'utilisation du vaccin contre la grippe Fluad Pédiatrique<sup>MC</sup> chez les enfants âgés de 6 à 72 mois* ont utilisé des préparations vaccinales de 0,25 mL pour les enfants de 6 à 35 mois, aussi bien pour le vaccin avec adjuvant que pour le vaccin comparateur sans adjuvant contre la grippe. Une étude a utilisé un plan factoriel de dosage comparant les versions avec et sans adjuvant des VTI et des VQI contre la grippe saisonnière pour des enfants âgés de 6 à 36 mois<sup>(166)</sup>. Les données sur l'immunogénicité ont été présentées pour le VTla à 0,25 mL (n = 27), et pour le VTI ou le VQI sans adjuvant à 0,5 mL, ces deux derniers vaccins formant un seul et même groupe (n = 50). Le VTla à une dose de 0,25 mL a généré une meilleure réponse immunitaire après la première et la deuxième doses, comparativement aux mêmes première et deuxième doses du VTI/VQI sans adjuvant à une dose de 0,5 mL. Les données supplémentaires fournies par les auteurs, séparant le VTI sans adjuvant (n = 22) et le VQI sans adjuvant (n = 28), ont montré une réponse immunitaire semblable ou supérieure avec le VQI comparativement au VTI. Il convient de noter que les participants qui avaient reçu le VTla étaient, en moyenne, plus âgés que ceux des groupes VTI et VQI sans adjuvant (ce qui peut favoriser une meilleure réponse immunitaire) et que les résultats sont basés sur des échantillons de petite taille.

Le CCNI recommande une dose de 0,5 mL de vaccin antigrippal inactivé sans adjuvant pour tous les groupes d'âge. Même s'il est possible de connaître la portée des résultats immunologiques d'une dose de 0,25 mL de VTla par rapport à ceux d'une dose de 0,5 mL de VTI sans adjuvant ou de VQI sans adjuvant dans le groupe d'âge des 6 à moins de 24 mois, on ne sait pas avec certitude si la réponse immunitaire humorale plus forte induite par le VTla dans un essai au nombre très limité de participants peut se traduire par un avantage notable pour la prévention de la grippe ou de ses complications.

### **Innocuité**

Les données sur l'innocuité pour les enfants cadrent avec celles du profil d'innocuité des VTla pour les adultes. Dans les essais menés auprès d'enfants, le VTla s'est révélé plus

réactogène que le VTI sans adjuvant, les receveurs présentant de 10 à 15 % de plus de réactions locales et générales sollicitées<sup>(169)</sup>. Cependant, la plupart des réactions étaient légères et disparaissaient rapidement.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de données pédiatriques sur les effets à long terme ou sur l'administration répétée des vaccins antigrippaux avec adjuvant. L'événement le plus important lié à l'utilisation pédiatrique d'un vaccin antigrippal avec adjuvant a été l'augmentation du risque de narcolepsie associée à l'utilisation du vaccin contre la grippe pandémique H1N1 contenant l'adjuvant ASO3. Une étude publiée en décembre 2014, comparant deux produits vaccinaux avec adjuvant ASO3 dirigés contre la grippe H1N1 (Pandemrix et Arepanrix), a semblé indiquer que le mécanisme à médiation immunitaire sous-jacent pourrait ne pas être déclenché par l'adjuvant, mais bien par un autre composant du vaccin, à savoir l'antigène viral H1N1<sup>(170)</sup>. Cependant, le vaccin pandémique était un vaccin avec adjuvant à une seule souche administré au cours d'une seule saison, et on ne connaît pas les effets qu'aurait un vaccin avec adjuvant à plusieurs souches ou un vaccin avec adjuvant administré pendant plus d'une saison à de jeunes enfants.

Une étude a utilisé un plan factoriel de dosage et a inclus les versions avec et sans adjuvant des VTI et des VQI contre la grippe saisonnière administrés à des enfants âgés de 6 à 36 mois<sup>(166)</sup>. Dans l'ensemble, il n'y a eu aucune indication d'un risque accru d'effets indésirables découlant d'une augmentation de la dose de l'adjuvant MF59 ou de la dose de l'antigène, ou de l'ajout d'une deuxième souche grippale B. Cependant, la réactogénicité des préparations de 15 µg était légèrement plus élevée pour les vaccins avec et sans adjuvant, comparativement aux préparations de 7,5 µg.

## VACCIN ANTIGRIPPAL VIVANT ATTÉNUÉ (VVAI)

Le VVAI contient des quantités normalisées d'unités de foyers fluorescents (UFF) de virus de la grippe vivants atténués et réassortis. Les souches virales contenues dans le VVAI sont adaptées au froid et thermosensibles, ce qui fait qu'elles se répliquent dans la muqueuse nasale plutôt que dans les voies respiratoires inférieures; de plus, comme elles sont atténuées, elles ne provoquent pas de syndrome grippal classique.

Vaccins offerts à l'heure actuelle

- FluMist<sup>®</sup> quadrivalent (AstraZeneca) – vaccin vivant atténué

*Remarque : La déclaration a été mise à jour de manière à refléter le fait que les données probantes appuyant l'utilisation des vaccins antigrippaux vivants atténués étaient fondées sur la préparation trivalente. Selon les experts, les données comparatives sur l'efficacité qui appuyaient les recommandations privilégiant la préparation trivalente du VVAI s'appliquent également à la préparation quadrivalente du VVAI, car les processus de fabrication et le mécanisme immunologique du VVAI quadrivalent et des produits trivalents du VVAI sont les mêmes. Cette opinion d'experts est corroborée par les résultats des études de non-infériorité comparant les préparations trivalente et quadrivalente du VVAI, qui étaient requises par les organismes de réglementation pour autoriser l'utilisation du VVAI quadrivalent. De plus, il n'existe aucune donnée comparative sur l'efficacité potentielle et réelle du VTI ou du VQI, et de la préparation quadrivalente du VVAI.*

### Efficacité potentielle et efficacité réelle

Un certain nombre d'études (VVAI contre placebo et VVAI contre VTI) ont été menées sur des enfants et des adultes. Deux études ont comparé directement l'efficacité du VVAI et du VTI



chez les jeunes enfants (jusqu'à 5 et 6 ans) et une autre a comparé l'efficacité du VVAI et du VTI chez des enfants asthmatiques âgés de 6 à 17 ans<sup>(171-173)</sup>. Le CCNI reconnaît qu'il existe des différences dans le degré de preuves associées à l'administration aux jeunes enfants et aux enfants plus âgés. Il existe ainsi davantage de données probantes qui comparent directement l'efficacité du VTI et du VVAI et qui montrent que le VVAI est plus efficace pour les enfants de moins de six ans que pour les enfants plus âgés. Qui plus est, les données attestant de la supériorité du VVAI pour les enfants de moins de 6 ans sont de qualité supérieure et les estimations de l'efficacité du vaccin sont également supérieures à celles obtenues dans l'étude réalisée sur des enfants de 6 à 17 ans. Contrairement à ce que l'on constate chez les enfants, la plupart des études comparatives effectuées auprès de personnes âgées de 18 à 59 ans montrent soit que le VVAI et le VTI ont une efficacité potentielle similaire, soit que le VTI est plus efficace<sup>(174)</sup>. Pour plus de renseignements sur les motifs justifiant l'utilisation du VVAI, veuillez consulter la section V.

Aux États-Unis, on a constaté une efficacité réelle réduite du VVAI (préparation quadrivalente) chez les enfants pendant la saison grippale 2013-2014; le fabricant a déterminé qu'elle était attribuable à une diminution de la stabilité de la souche vaccinale A/California (H1N1) en cas d'exposition à des variations de température, et il a par la suite modifié sa préparation afin de corriger ce problème. Cette efficacité réduite n'a pas été observée au Canada. Cette observation met en évidence la nécessité d'une surveillance en continu de l'efficacité des vaccins. Conformément à la pratique habituelle, le CCNI continue à surveiller l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle et l'immunogénicité des vaccins antigrippaux et examine les renseignements supplémentaires dès qu'ils sont disponibles.

### **Immunogénicité**

Le VVAI (FluMist<sup>®</sup> quadrivalent), qui est administré par voie intranasale, produirait une réponse immunitaire qui imite celle provoquée par l'infection naturelle par des virus de type sauvage, produisant une immunité à la fois muqueuse et générale. Les anticorps muqueux locaux protègent les voies respiratoires supérieures et peuvent jouer un rôle protecteur plus important que celui des anticorps sériques.

Des études ont montré que la réponse anticorps mesurée par l'épreuve d'IH après l'administration du VVAI trivalent était prédictive d'une protection, bien que des études sur l'efficacité potentielle aient montré une protection malgré l'absence d'une forte réponse immunitaire<sup>(174)</sup>. Dans ces études, pour les enfants, l'immunogénicité du VVAI s'est révélée égale, voire supérieure, à celle du VTI pour les trois souches virales, tandis que pour les adultes, le VTI s'est généralement révélé plus immunogène que le VVAI. Les taux de séroconversion au VVAI ont également été plus élevés chez les personnes initialement séronégatives que chez celles qui étaient séropositives au départ, tant chez les enfants que chez les adultes, car l'immunité préexistante peut nuire à la réponse à un vaccin vivant. Pour plus de renseignements concernant l'immunogénicité du VVAI, consultez la déclaration complémentaire du CCNI concernant FluMist<sup>®</sup>.

La préparation quadrivalente du VVAI s'est révélée non inférieure à la préparation trivalente sur le plan de l'immunogénicité, tant chez les enfants que chez les adultes. Les enfants ayant reçu le vaccin quadrivalent ont présenté une meilleure réponse immunitaire contre la souche B, qui n'est présente que dans le vaccin quadrivalent<sup>(175-177)</sup>.

### **Innocuité**

Les effets secondaires qu'éprouvent le plus souvent les personnes ayant reçu le VVAI trivalent sont la congestion nasale et l'écoulement nasal, lesquels sont également attendus

avec la préparation quadrivalente. Dans une vaste étude sur l'efficacité potentielle du VVAI, ce n'est que dans le groupe des enfants de moins de 24 mois que la respiration sifflante a été plus fréquente après l'administration du VVAI trivalent qu'après celle du VTI<sup>(174)</sup>. On s'attend à ce que la situation soit la même chez les receveurs du VVAI quadrivalent.

Les études portant sur la préparation trivalente de FluMist<sup>®</sup> ont montré que le virus vaccinal peut être récupéré par écouvillonnage nasal chez les enfants et les adultes après la vaccination (excrétion du virus). La fréquence d'excrétion diminue avec l'âge et le temps écoulé depuis la vaccination. L'excrétion virale est généralement inférieure aux niveaux requis pour transmettre l'infection, bien qu'on ait observé de rares cas de transmission de virus vaccinaux excrétés d'une personne vaccinée à une autre non vaccinée. Pour plus de renseignements sur le VVAI et l'excrétion virale, voir la [déclaration complémentaire du CCNI concernant FluMist<sup>®</sup>](#).

## ADMINISTRATION CONCOMITANTE D'AUTRES VACCINS

Le CCNI a examiné le risque d'interférence immunitaire lorsque les vaccins vivants sont administrés de façon séquentielle au cours d'une courte période (moins de quatre semaines). Lorsque deux vaccins vivants à administration parentérale doivent être administrés, le CCNI recommande généralement de le faire le même jour ou sinon à au moins quatre semaines d'intervalle<sup>(178)</sup>. Cette décision repose principalement sur une seule étude, réalisée en 1965, qui a démontré l'existence d'une interférence immunitaire entre le vaccin contre la variole et le vaccin contre la rougeole, administrés à 9 à 15 jours d'intervalle. Les études subséquentes ont montré des résultats contradictoires concernant l'interférence entre des vaccins vivants<sup>(179-182)</sup>.

Une recherche de la littérature scientifique a été effectuée afin d'extraire des données cliniques sur l'interférence immunitaire entre le VVAI et d'autres vaccins vivants atténués (par voie orale ou parentérale), administrés à moins de quatre semaines d'intervalle. Aucune étude n'a été trouvée. Trois études comprenaient des données sur l'administration concomitante du VVAI avec le vaccin ROR, le vaccin contre la varicelle et les vaccins antipoliomyélitiques oraux<sup>(5-7)</sup>. Bien que les effets sur l'efficacité du vaccin n'ont pas été évalués, aucune de ces études n'a révélé d'interférence immunitaire cliniquement significative. Une étude a signalé une diminution significative d'un point de vue statistique mais non clinique des taux de séroréaction à l'antigène rubéoleux.

En théorie, l'administration séquentielle de deux vaccins vivants à moins de quatre semaines d'intervalle pourrait réduire l'efficacité du second vaccin. Les mécanismes immunitaires possibles comprennent : (i) les effets inhibiteurs et immunomodulateurs de cytokines produites localement et dans tout l'organisme, qui agissent sur la réponse des cellules B et T et la réplication virale; (ii) l'immunosuppression provoquée par certains virus (comme la rougeole); (iii) l'interférence virale directe résultant de la concurrence pour le même créneau. Les vaccins par voie mucosale peuvent entraîner moins d'effets que les vaccins à administration parentérale, et vice versa. La réponse immunitaire à un vaccin mucosal peut être compartimentée et limitée à la muqueuse, tandis que les effets d'un vaccin parentéral sont généraux. Il est probable qu'une certaine interaction entre les compartiments général et mucosal ait lieu, cependant, l'étendue de cette interaction demeure inconnue.

Étant donné le manque de données sur l'interférence immunitaire, selon les experts, le CCNI recommande que le VVAI soit administré en même temps que d'autres vaccins vivants atténués ou des vaccins inactivés, ou en tout temps avant ou après l'administration de ces

vaccins. Le CCNI reconnaît que certains vaccinateurs pourraient choisir d'administrer le VVAI et les autres vaccins vivants simultanément ou à au moins quatre semaines d'intervalle, afin d'éviter toute possibilité d'interférence immunitaire. Il est également possible d'administrer un vaccin antigrippal inactivé (VTI ou VQI).

La recherche sur l'immunogénicité et l'efficacité suivant l'administration concomitante et non concomitante du VVAI et de vaccins vivants parentéraux est encouragée afin de déterminer le moment optimal d'administration du vaccin.

## AUTRES CONSIDÉRATIONS CONCERNANT L'INNOCUITÉ DU VACCIN

Le vaccin antigrippal est sûr et bien toléré. Les contre-indications, les précautions et les effets indésirables les plus fréquents sont décrits à la section II. Pour plus de renseignements à propos des personnes allergiques aux œufs et du syndrome de Guillain-Barré, consultez la section qui suit.

### Personnes allergiques aux œufs

Pour l'administration du vaccin antigrippal aux personnes allergiques aux œufs : après une étude approfondie, le CCNI a conclu que les personnes allergiques aux œufs pourraient recevoir une dose complète du VTI contre la grippe sans avoir à subir au préalable de test cutané, qu'elles aient ou non déjà eu une réaction allergique grave aux œufs, et sans avoir à tenir compte de considérations particulières, notamment quant au lieu de vaccination. Sur la base d'opinions d'experts fondées sur le principe que les pratiques de fabrication du VQI sont similaires à celles du VTI et sur les renseignements concernant la teneur en albumine d'œuf des vaccins actuels, des recommandations semblables ont été faites pour le VQI. Le délai d'attente après la vaccination doit être celui recommandé dans le *Guide canadien d'immunisation*. Comme pour l'administration de tout vaccin, les vaccinateurs doivent en tout temps avoir l'équipement nécessaire et être prêts à intervenir en cas d'urgence liée à la vaccination.

Les données qui appuient cette recommandation sont tirées des travaux de DesRoches et coll. (2012)<sup>(183)</sup> et de Greenhawt et coll. (2012)<sup>(184)</sup>. DesRoches et coll. ont mené deux études, à savoir une étude de cohorte prospective (durant les saisons grippales 2010-2011 et 2011-2012) dans cinq hôpitaux canadiens et une étude de cohorte rétrospective (saisons grippales 2007-2008, 2008-2009 et 2009-2010) dans un hôpital canadien. Ces études ont notamment porté sur des patients allergiques aux œufs, y compris des personnes atteintes d'une allergie grave définie par la manifestation d'une réaction anaphylactique ou de symptômes cardiorespiratoires après l'ingestion d'œufs. Pour ces deux études, les patients ont été examinés immédiatement avant la vaccination par Fluviral® et ils ont été gardés en observation pendant 60 minutes après la vaccination avant d'être réexaminés. Durant les cinq saisons grippales à l'étude, 457 doses du VTI contre la grippe saisonnière ont été administrées à 367 patients allergiques aux œufs, dont 132 (153 doses) avaient des antécédents d'allergie grave aux œufs. Quatre patients avaient signalé avoir montré des symptômes bénins de type allergique après une vaccination antérieure contre la grippe (un cas d'urticaire, deux cas de vomissements et un cas d'eczéma), mais aucun n'a manifesté d'effets indésirables après avoir reçu le vaccin dans l'étude en question. Bien que 13 patients aient présenté de légers symptômes de type allergique dans les 24 heures suivant la vaccination, aucun des 367 patients n'a eu de réaction anaphylactique.

DesRoches et coll. ont également fait un examen de la littérature scientifique portant sur les patients allergiques aux œufs qui avaient été vaccinés. Ils ont recensé un total 26 études, représentant 4 729 doses de vaccin antigrippal administré à 4 172 patients allergiques aux œufs, dont 513 qui présentaient une allergie grave. Aucun des 4 172 patients des études n'a eu de réaction anaphylactique après avoir reçu le vaccin contre la grippe. Concernant les 597 doses administrées aux 513 patients ayant des antécédents de réaction allergique grave aux œufs, l'IC à 95 % du risque d'anaphylaxie variait entre 0 et 0,62 %<sup>(183)</sup>. Greenhawt et coll. (2012), utilisant comme critères d'inclusion des antécédents de réaction grave après l'ingestion d'œufs, dont l'anaphylaxie, ainsi qu'un test cutané positif ou des données indiquant la présence d'anticorps IgE sériques spécifiques dirigés contre les œufs, ont mené une étude multicentrique en deux phases. La phase I a consisté en un essai prospectif avec répartition aléatoire en double insu contre placebo concernant l'administration du VTI à des enfants allergiques aux œufs selon une démarche en deux étapes : le groupe A a reçu une première dose de 0,1 mL du vaccin antigrippal, suivie du reste de la dose indiquée selon l'âge si l'enfant ne présentait aucune réaction après 30 minutes. Quant au groupe B, il a d'abord reçu une injection de sérum physiologique qui a été suivie, en l'absence de réaction après 30 minutes, de la dose complète du vaccin indiquée selon l'âge. La phase II a consisté en une analyse rétrospective comparant l'administration du VTI en doses uniques et fractionnées à des sujets admissibles ayant refusé de participer à l'essai comparatif avec répartition aléatoire. Aucun des participants à ces deux phases n'a eu de réaction allergique après avoir reçu le VTI<sup>(184)</sup>.

Il n'existe actuellement aucune donnée démontrant que l'administration du VVAI aux personnes allergiques aux œufs est sans danger, en conséquence de quoi cette pratique n'est pas recommandée à l'heure actuelle.

### **Syndrome de Guillain-Barré (SGB)**

En se basant sur une revue d'études menées entre 1976 et 2005, l'Institute of Medicine des États-Unis a conclu que le vaccin de 1976 contre la grippe porcine avait été associé à un risque accru de SGB. Les données probantes n'étaient toutefois pas suffisantes pour confirmer ou infirmer l'existence d'une relation causale entre le SGB chez les adultes et la vaccination contre la grippe saisonnière<sup>(185)</sup>.

Des études plus récentes semblent indiquer que le risque absolu de présenter un SGB durant la période qui suit la vaccination contre la grippe saisonnière et contre la grippe A(H1N1)pdm09 est d'environ un cas de plus par million de personnes vaccinées<sup>(186, 187)</sup>, ce qui se compare aux résultats de l'étude menée par Kwong et coll. en 2013<sup>(188)</sup>. Cette étude autocontrôlée, qui a examiné le risque de SGB après l'administration du vaccin contre la grippe saisonnière et après une consultation médicale pour l'infection grippale (variable substitutive pour la grippe), a révélé que les risques attribuables étaient de 1,03 admission liée au SGB pour un million de vaccinations, comparativement à 17,2 admissions liées au SGB pour un million de consultations médicales donnant lieu à un code de diagnostic associé à la grippe. Ces observations montrent que la vaccination antigrippale et l'infection grippale sont toutes deux associées à un faible risque attribuable de SGB, bien que le risque associé à l'infection grippale est supérieur à celui associé à la vaccination. Kwong a par ailleurs constaté que le risque maximal de SGB s'observait durant les semaines 2 à 4 suivant la vaccination, alors que pour une infection grippale, le risque était maximal durant la première semaine suivant une consultation médicale et diminuait ensuite, mais demeurait significativement élevé pendant jusqu'à quatre semaines. Le risque de SGB associé à la vaccination antigrippale doit être soupesé en regard du risque de SGB associé à l'infection grippale proprement dite et de tous les autres avantages de la vaccination<sup>(189-192)</sup>.

Veillez consulter la rubrique « Contre-indications et précautions » de la section II pour de plus amples renseignements.

## V. CHOIX DU VACCIN

Étant donné la récente disponibilité de plusieurs nouveaux vaccins, dont certains sont conçus pour améliorer l'immunogénicité dans des groupes d'âge précis, le choix d'un vaccin n'est plus chose simple. Le **tableau 2** de la section II résume les recommandations du CCNI concernant les vaccins contre la grippe actuellement sur le marché, pour certains groupes d'âge et groupes à risque. Des précisions supplémentaires sur ces recommandations ainsi qu'une brève justification pour chacune d'elles sont énoncées ici. D'autres détails sur la préparation trivalente de FluMist® et sur Fludac<sup>MD</sup> se trouvent dans les déclarations supplémentaires du CCNI portant sur chacun de ces produits<sup>(153)(180)</sup>. Vous trouverez de plus amples renseignements sur les vaccins antigrippaux quadrivalents dans la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour 2014-2015](#) et dans l'examen de la documentation sur les vaccins quadrivalents sur le [site Web du CCNI](#).

## CONSIDÉRATIONS RELATIVES AUX ENFANTS

Il est recommandé d'administrer deux doses aux enfants de moins de 9 ans qui reçoivent le vaccin contre la grippe saisonnière pour la première fois, afin d'assurer leur protection<sup>(193-195)</sup>. Plusieurs chercheurs ont examiné la question de savoir s'il faut administrer ces deux doses initiales au cours de la même saison<sup>(70,71,196)</sup>. Englund et coll. ont fait état de taux d'immunogénicité comparables chez les enfants de 6 à 23 mois, qu'ils aient reçu les deux doses au cours de la même saison ou de deux saisons consécutives, lorsque les souches incluses dans le vaccin étaient les mêmes ou pratiquement les mêmes d'une année à l'autre<sup>(70,71)</sup>. Cependant, les taux de séroprotection contre la composante B étaient considérablement réduits durant la deuxième saison, lorsque la lignée B avait été sensiblement modifiée, ce qui laisse croire que des changements importants de la lignée B réduisent les avantages de la stimulation par la vaccination précédente<sup>(69,71)</sup>. La question de l'efficacité de la primovaccination-rappel lorsque la lignée du virus B subit des modifications majeures d'une saison à l'autre devra donc faire l'objet d'études supplémentaires<sup>(197)</sup>. Comme il est moins probable que les enfants de 6 à 23 mois aient déjà été sensibilisés au virus de la grippe, il est bon de s'assurer que les deux doses du vaccin ont été effectivement administrées aux enfants de ce groupe d'âge qui n'ont jamais été vaccinés.

Des données publiées et inédites semblent indiquer une amélioration modérée de la réponse immunitaire chez les nourrissons, sans qu'il y ait augmentation de la réactogénicité, après l'administration de doses complètes (0,5 mL) de vaccins antigrippaux inactivés sans adjuvant<sup>(117, 198)</sup>. Cette amélioration modérée de la réponse anticorps, sans augmentation de la réactogénicité, est la raison qui justifie l'administration d'une dose complète du vaccin inactivé sans adjuvant à toutes les personnes, quel que soit leur âge. Pour plus de renseignements, voir la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012](#).

Au moment de choisir un produit vaccinal pour le groupe d'âge pédiatrique, il est important de tenir compte des facteurs suivants :

- Fardeau de la grippe de type B dans la population pédiatrique prise en charge.
- Potentiel de non-concordance entre la souche prédominante du virus de la grippe B en circulation et la souche du vaccin, compte tenu des tendances historiques.
- Efficacité, immunogénicité et profil d'innocuité du vaccin.

Compte tenu de la disponibilité du VQI, il importe d'évaluer le fardeau de la grippe de type B afin de prendre en considération l'effet de la protection conférée par un vaccin contenant les deux souches de lignée B. Selon les données de surveillance canadienne de 2001-2002 à 2012-2013, les souches de la grippe B représentaient 17 % des cas de grippe confirmés en laboratoire. Auparavant, en prévision de l'entrée du VQI sur le marché canadien, le CCNI avait déterminé que le fardeau de la grippe B était plus élevé pour les personnes de moins de 20 ans. Les enfants âgés de moins de 24 mois représentent environ 2 % de la population canadienne<sup>(199)</sup>. Selon des données de laboratoire fondées sur des cas de 2001 à 2012, les enfants âgés de 0 à 23 mois ont représenté en moyenne (à l'exception de 2009) 10,8 % des cas de grippe de type B signalés (taux variant de 8,3 % à 13,7 %). Parmi les cas graves (p. ex. hospitalisation, admission à l'USI et décès), le virus de la grippe B a été confirmé dans 15,1 % à 58,2 % des cas d'hospitalisations pédiatriques associées à la grippe (enfants d'un âge inférieur ou égal à 16 ans) qui ont été signalés par le réseau IMPACT entre 2004-2005 et 2012-2013 (excluant la saison pandémique de 2009-2010). Dans l'ensemble, la proportion d'hospitalisations dues au virus de la grippe B par rapport à toutes les hospitalisations liées par la grippe a été comparable à la proportion des cas de grippe de type B détectés par rapport à tous les cas d'infection par la grippe dans la population générale pendant la même période. Pour obtenir des renseignements supplémentaires, veuillez consulter la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2014-2015](#).

Dans l'[examen documentaire sur les vaccins antigrippaux quadrivalents](#) du CCNI, un examen des antigènes de la lignée B inclus dans les vaccins antigrippaux canadiens et des souches en circulation chaque saison indique une concordance pour cinq des 12 saisons de 2001-2002 à 2012-2013, une concordance modérée (environ 50 % de chaque lignée) dans une saison, ainsi qu'une non-concordance dans les 6 autres saisons de la grippe ( $\geq 70$  % de souches B caractérisées étaient de la lignée opposée à l'antigène contenu dans le vaccin de cette saison).

### Enfants de 6 à 23 mois

Trois types de vaccins sont autorisés pour ce groupe d'âge : le VTI, le VQI et le VTla.

### Choix de produit vaccinal pour les enfants âgés de 6 à 23 mois

Pour les enfants âgés de 6 à 23 mois, le CCNI recommande l'utilisation du VQI, compte tenu du fardeau présenté par le virus de la grippe B. Si le VQI n'est pas offert, le VTI, avec ou sans adjuvant, doit être utilisé. Il est important de noter que le VAQ protège contre deux des souches du virus grippal B qui pourrait circuler, et non contre une seule. Le VTI avec ou sans adjuvant peut aussi être utilisé, mais il protège uniquement contre une seule souche du virus grippal B.

Le CCNI a passé en revue les données probantes disponibles sur Fludad Pédiatrique<sup>MC</sup> et a conclu qu'il peut être utilisé pour les enfants âgés de 6 à 23 mois (recommandation du CCNI de catégorie B). Les données actuelles sur l'efficacité potentielle du VTla par rapport à celle du VTI sans adjuvant ou du VQI sans adjuvant sont insuffisantes pour déterminer l'avantage clinique relatif du VTla.



Voir la section IV « Préparations vaccinales offertes au Canada » pour obtenir de plus amples renseignements sur les VTla.

### Enfants de 2 à 17 ans

Trois types de vaccins sont autorisés pour ce groupe d'âge : le VTI, le VQI et le VVAI.

### Choix de produit vaccinal pour les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans

Le CCNI recommande l'utilisation du VVAI pour les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans en bonne santé qui ne présentent pas de contre-indications à ce vaccin. Des données indiquent qu'il est préférable d'administrer le VVAI aux jeunes enfants (de moins de 6 ans), car le VVAI trivalent serait plus efficace que le VTI (catégorie A), ce qui n'a pas été démontré aussi clairement pour les enfants plus âgés (catégorie I).

Pour les enfants atteints d'une maladie sous-jacente ou pour lesquels l'utilisation du VVAI est contre-indiquée, le CCNI recommande l'utilisation du VQI, compte tenu du fardeau présenté par le virus de la grippe B. Si le VQI n'est pas offert, le VTI doit être utilisé. Il est important de noter que le VAQ protège contre deux des souches du virus grippal B qui pourrait circuler, et non contre une seule. Plus particulièrement :

- *Enfants en bonne santé* : Si le VVAI n'est pas disponible pour les enfants pour lesquels il est jugé supérieur, le CCNI recommande maintenant qu'un VQI soit utilisé dans ce groupe d'âge. Si le VQI n'est pas offert, le VTI doit être utilisé.
- *Enfants présentant un déficit immunitaire, qui constitue une contre-indication à l'administration du VVAI* : Compte tenu du fardeau du virus de la grippe B pour les enfants, le VQI doit être utilisé. Si le VQI n'est pas offert, le VTI doit être utilisé.
- *Enfants souffrant d'asthme grave (selon la définition figurant à la rubrique « Contre-indications et précautions » de la section II) ou d'une respiration sifflante ayant nécessité une intervention médicale au cours des sept derniers jours* : Compte tenu du fardeau du virus de la grippe B pour les enfants, le VQI doit être utilisé. Si le VQI n'est pas offert, le VTI doit être utilisé.
- *Enfants atteints d'autres maladies chroniques* : Le VVAI peut être administré dans ce groupe. Si un vaccin inactivé est utilisé, compte tenu du fardeau du virus de la grippe B pour les enfants, le VQI doit être utilisé. Si le VQI n'est pas offert, le VTI doit être utilisé. Les enfants atteints de mucoviscidose peuvent recevoir le VVAI s'ils ne sont pas traités par des médicaments immunosuppresseurs, comme lors d'un traitement prolongé par corticoïdes par voie générale, et s'ils satisfont aux autres critères d'administration du VVAI.

Pour obtenir des précisions supplémentaires concernant ces recommandations, veuillez consulter l'annexe B de cette déclaration ainsi que les [Recommandations relatives à l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué \(FluMist®\) : Déclaration complémentaire sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012.](#)

## ADULTES

### Adultes de 18 à 59 ans

Trois types de vaccins existent pour les adultes âgés de 18 à 59 ans : le VTI, le VQI et le VVAI. Pour les adultes en bonne santé de ce groupe d'âge, le CCNI considère que l'un ou l'autre des trois types de vaccin constitue un choix acceptable, à moins de contre-indications.

Pour les adultes de ce groupe d'âge atteints de maladies chroniques, on peut utiliser le VTI ou le VQI. Pour plus de renseignements sur l'administration du VVAI aux adultes, voir la déclaration suivante du CCNI : *Recommandations relatives à l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué (FluMist®) : Déclaration complémentaire sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012.*

### Adultes de 60 à 64 ans

Les vaccins pouvant être administrés aux adultes âgés de 60 à 64 ans atteints ou non de maladies chroniques sont le VTI et le VQI.

### Adultes de 65 ans et plus

Quatre types de vaccins existent pour les adultes âgés de 65 ans et plus : le VTI à dose normale, le VTI à haute dose, le VTI contenant l'adjuvant MF59 et le VQI.

### Choix de produit vaccinal pour les adultes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans

Pour les adultes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans, le CCNI conclut que le VTI à haute dose doit être utilisé (recommandation de catégorie B), compte tenu du fardeau de la grippe A(H3N2) dans cette population et des preuves que pour les personnes âgées un VTI à haute dose conférerait une meilleure protection que le vaccin à dose normale par voie IM. En cas d'indisponibilité du VTI à haute dose, il convient d'administrer aux personnes âgées un VTI à dose normale, un VTI contenant l'adjuvant MF59 ou un VQI.

Au moment de choisir un produit vaccinal, il est important de prendre en considération le fardeau relatif de la grippe causé par les différents sous-types de virus grippal (grippe A(H1N1), grippe A(H3N2) et grippe B) dans ce groupe d'âge, ainsi que le profil d'efficacité, d'immunogénicité et d'innocuité des vaccins offerts.

Une étude portant sur l'estimation du nombre de décès associés à la grippe aux États-Unis a établi que le taux annuel moyen de décès liés à la grippe chez les adultes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans était de 17,0 décès pour 100 000 (variation : 2,4 à 36,7) <sup>(199)</sup>. L'étude indiquait également que les décès de personnes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans représentaient 87,9 % du nombre moyen annuel global estimé de décès liés à la grippe ayant pour cause une pneumonie ou une grippe sous-jacentes. Lorsque les décès liés à la grippe ont été estimés en tenant compte des causes respiratoires et circulatoires sous-jacentes, ces estimations ont augmenté pour atteindre respectivement 66,1 décès pour 100 000 (variation : 8,0 à 121,1) et 89,4 %. Cette étude a décrit une variation importante du nombre estimé de décès d'une saison à l'autre, qui était étroitement associée aux types et sous-types particuliers de virus de la grippe en circulation. Les estimations présentées dans l'étude sur le nombre annuel de décès liés à la grippe ayant pour cause une pneumonie ou une grippe sous-jacentes (de 1976 à 2007) révèlent un écart important entre la grippe de type A et la grippe de type B, avec une médiane calculée supérieure à 6 000 décès liés à la grippe A et à environ la moitié (≈ 3 360) pour la grippe B pour les personnes d'un âge égal ou supérieur à

65 ans. Au cours des 22 saisons pendant lesquelles la grippe A(H3N2) était la souche prédominante, les taux moyens de mortalité étaient 2,7 fois plus élevés que durant les neuf saisons où cette souche n'était pas prédominante (tous groupes d'âge confondus); de plus, en moyenne, pendant ces 22 saisons, le nombre annuel de décès liés à la grippe était environ 37 % plus élevé, quelle que soit la cause médicale sous-jacente. Cromer et coll. (2014) ont également fait état d'un risque plus élevé dans leur évaluation du fardeau de la grippe en Angleterre en fonction de l'âge et du groupe de risque clinique<sup>(200)</sup>.

Les données de surveillance au Canada montrent que les taux d'hospitalisation des personnes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans ont été plus élevés durant la saison 2014-2015, une saison pendant laquelle la souche H3N2 était prédominante alors que le vaccin ne concordait pas avec cette souche en circulation, comparativement aux cinq saisons grippales précédentes ainsi qu'à la saison 2012-2013 où la souche H3N2 était également prédominante. Tout comme les taux d'hospitalisation, les taux de mortalité parmi les personnes âgées ont été les plus élevés pendant la saison 2014-2015, par rapport aux cinq saisons antérieures et à la saison précédente de H3N2 en 2012-2013. Les taux de mortalité dans les autres groupes d'âge étaient semblables ou inférieurs à ceux des cinq saisons grippales précédentes. Les détections en laboratoire sur la même période ont révélé que les saisons grippales où le sous-type de virus grippal A(H3N2) était prédominant touchaient de façon disproportionnée les adultes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans, tandis que pendant les saisons avec une plus forte proportion de détections du sous-type A(H1N1) la prévalence était plus élevée dans les groupes d'âge plus jeunes.

L'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin sont abordées à la section IV.

D'après les données probantes disponibles, le CCNI conclut que le VTI à haute dose offre une protection supérieure par rapport à un VTI à dose normale pour les adultes âgés de  $\geq 65$  ans. Cette protection relative supérieure par rapport à un VTI à dose normale semble augmenter avec l'âge chez les personnes de plus de 65 ans. Une conclusion semblable n'a pas été établie pour le VTI avec adjuvant. Bien que quelques études d'observation laissent entendre que le risque d'hospitalisation en raison de la grippe et des complications de la grippe pour les personnes âgées est moindre chez les sujets ayant reçu Flud<sup>®</sup> que chez ceux qui n'ont pas été vaccinés ou ceux qui ont reçu un vaccin sous-unitaire trivalent inactivé sans adjuvant, ces études comportent des limites méthodologiques importantes qui en compliquent l'interprétation<sup>(147-152)</sup>.

Comme il est indiqué à la section IV (immunogénicité de Flud<sup>MD</sup>), des essais cliniques ont démontré que le VTI avec adjuvant provoque une immunogénicité supérieure et une réactivité croisée plus étendue par rapport au VTI à dose normale sans adjuvant. Toutefois, on ne sait pas encore comment l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin se comparent entre le VTIa et le VTI à haute dose. Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'efficacité réelle ou potentielle comparative du VQI et du VTI à haute dose.

Compte tenu du fardeau de la maladie associé à la grippe A(H3N2) et des données probantes à l'appui d'une efficacité supérieure du VTI à haute dose par rapport au VTI à dose normale, il semble que le VTI à haute dose conférerait la meilleure protection au groupe d'âge des personnes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans.

### Femmes enceintes

Le VTI et le VQI peuvent être administrés aux femmes enceintes. Étant donné le peu de données sur l'innocuité disponibles à l'heure actuelle, le VVAI, qui est un vaccin à virus vivant atténué, ne doit pas être administré aux femmes enceintes, mais on peut l'administrer aux femmes qui allaitent.

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

Agence	Agence de la santé publique du Canada
AMMI	Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CBER	Centre for Biologics Evaluation and Research (États-Unis)
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DCC	Déclaration d'un comité consultatif
ESSI	Effets secondaires suivant l'immunisation
É.-U.	États-Unis d'Amérique
GTI	Groupe de travail sur l'influenza
HA	Hémagglutinine
IC	Intervalle de confiance
ID	Intradermique
IgE	Immunoglobuline E
IgG	Immunoglobuline G
IH	Épreuve d'inhibition de l'hémagglutination
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de masse corporelle
IMPACT	Programme canadien de surveillance active de l'immunisation
IRSC	Instituts de recherche en santé du Canada
µg	Microgramme
MG	Moyenne géométrique
MGT	Moyenne géométrique des titres
mL	Millilitre
MN	Microneutralisation
NA	Neuraminidase
OMS	Organisation mondiale de la Santé
pH1N1	Virus pandémique de grippe H1N1 de 2009
RMTC	Relevé des maladies transmissibles au Canada
ROR	Rougeole, oreillons, rubéole
RORV	Rougeole, oreillons, rubéole, varicelle
RRIAI	Réseau de recherche sur l'influenza de l'ASPC-IRSC
SCSESSI	Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation
SG	Syndrome grippal
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
S.O.	Sans objet
SOR	Syndrome oculo-respiratoire
SRH	Hémolyse radiale simple
TS	Travailleurs de la santé
UFF	Unité de foyers fluorescents
USI	Unité de soins intensifs
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VQI	Vaccin quadrivalent antigrippal inactivé
VTI	Vaccin trivalent antigrippal inactivé
VTIa	Vaccin trivalent antigrippal inactivé avec adjuvant
VTI-ID	Vaccin trivalent antigrippal inactivé administré par voie intradermique

VVAI Vaccin antigrippal vivant atténué

## REMERCIEMENTS (PAR ORDRE ALPHABÉTIQUE)

**Membres du CCNI :** D<sup>r</sup> I. Gemmill (président), D<sup>re</sup> C. Quach-Thanh (vice-présidente), D<sup>re</sup> S. Deeks, D<sup>re</sup> B. Henry, D<sup>re</sup> M. Salvadori, D<sup>re</sup> N. Sicard, D<sup>re</sup> W. Vaudry, D<sup>r</sup> R. Warrington.

**Anciens membres du CCNI :** D<sup>re</sup> D. Kumar, D<sup>r</sup> B. Seifert.

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

**Ancienne agente de liaison :** D<sup>re</sup> C. Weinbaum (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis).

**Représentants d'office :** M<sup>me</sup> G. Charos (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, Comité canadien sur l'immunisation), D<sup>re</sup> G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), D<sup>r</sup> (Lcol) P. Eagan (Défense nationale et Forces armées canadiennes), D<sup>r</sup> J. Gallivan (Direction générale des produits de santé commercialisés, Santé Canada), D<sup>r</sup> T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada).

**Anciens représentants d'office :** D<sup>r</sup> D. Garcia (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada), D<sup>re</sup> B. Law (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada), M<sup>me</sup> M. St-Laurent (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada).

**Le CCNI tient également à souligner la contribution des personnes suivantes :** D<sup>r</sup> S. Halperin, D<sup>re</sup> J. Langley, D<sup>re</sup> J. McElhaney, D<sup>re</sup> A. McGeer, D<sup>re</sup> B. Warshawsky et D<sup>re</sup> J. Xiong.



## ANNEXES

### Annexe A : Caractéristiques des vaccins antigrippaux offerts au Canada, 2016-2017\*

<b>Fabricant et nom du produit</b>	BGP Pharma ULC (Abbott) Influvac <sup>®</sup>	GSK Fluviral <sup>®</sup>	Novartis Agriflu <sup>MD</sup>	Novartis Fluad Pédiatrique <sup>M</sup> et Fluad <sup>MD</sup>	Sanofi Pasteur Vaxigrip <sup>MD</sup>	Sanofi Pasteur Fluzone <sup>MD</sup>	Sanofi Pasteur Fluzone <sup>MD</sup> Haute dose	AstraZeneca FluMist <sup>®</sup> quadrivalent	GSK Flulaval <sup>®</sup> Tetra	Sanofi Pasteur Fluzone <sup>MD</sup> quadrivalent
<b>Préparations vaccinales</b>	VTI	VTI	VTI	VTI	VTI	VTI	VTI	VVAI	VQI	VQI
<b>Type de vaccin</b>	Inactivé – sous-unité de l'antigène de surface	Inactivé – À virion fragmenté	Inactivé – sous-unitaire	Inactivé – sous-unitaire	Inactivé – à virion fragmenté	Inactivé – à virion fragmenté	Inactivé – à virion fragmenté	Vivant atténué	Inactivé – à virion fragmenté	Inactivé – à virion fragmenté
<b>Voie d'administration</b>	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	Vaporisation intranasale	IM	IM
<b>Groupe d'âge pour lequel le vaccin est approuvé</b>	≥ 18 ans	≥ 6 mois	≥ 6 mois	Enfants : 6 à 23 mois  Adultes : ≥ 65 ans	≥ 6 mois	≥ 6 mois	≥ 65 ans	2 à 59 ans	≥ 6 mois	≥ 6 mois
<b>Quantité d'antigènes (de chacune des souches)</b>	15 µg de HA par dose de 0,5 mL	15 µg de HA par dose de 0,5 mL	15 µg de HA par dose de 0,5 mL	Enfants : 7 µg de HA par dose de 0,25 mL  Adultes : 15 µg de HA par dose de 0,5 mL	15 µg de HA par dose de 0,5 mL	15 µg de HA par dose de 0,5 mL	60 µg de HA par dose de 0,5 mL	10 <sup>6,5-7,5</sup> UFF de virus vivants atténués et réassortis par dose de 0,2 mL administrée sous forme d'une dose de 0,1 mL dans chaque narine	15 µg de HA par dose de 0,5 mL	15 µg de HA par dose de 0,5 mL
<b>Adjuvant</b>	Non	Non	Non	MF59 (émulsion huile dans eau)	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Présentations offertes</b>	Seringues préremplies à dose unique avec embout Luer	Fioles multidoses de 5 mL	Fioles multidoses de 5 mL, seringues préremplies à dose unique sans aiguille	Seringues préremplies à dose unique sans aiguille	Fioles multidoses de 5 mL, ampoules à dose unique, seringues préremplies à dose unique avec ou sans	Fioles multidoses de 5 mL, ampoules à dose unique, seringues préremplies à dose unique sans aiguille	Seringues préremplies à dose unique	Vaporisateur de verre prérempli à usage unique	Fioles multidoses de 5 mL	Fioles multidoses de 5 mL, fioles à dose unique, seringues préremplies à dose unique sans aiguilles attachées

<b>Fabricant et nom du produit</b>	BGP Pharma ULC (Abbott) Influvac®	GSK Fluviral®	Novartis Agriflu <sup>MD</sup>	Novartis Fluad Pédiatrique <sup>M</sup> et Fluad <sup>MD</sup>	Sanofi Pasteur Vaxigrip <sup>MD</sup>	Sanofi Pasteur Fluzone <sup>MD</sup>	Sanofi Pasteur Fluzone <sup>MD</sup> Haute dose	AstraZeneca FluMist® quadrivalent	GSK Flulaval® Tetra	Sanofi Pasteur Fluzone <sup>MD</sup> quadrivalent
<b>Durée de conservation des fioles multidoses après perforation</b>	S.O.	28 jours	28 jours	S.O.	aiguille 7 jours	28 jours	S.O.	S.O.	28 jours	Jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la fiole
<b>Thimérosal</b>	Non	Oui	Oui – fioles multidoses seulement	Non	Oui – fioles multidoses seulement	Oui – fioles multidoses seulement	Non	Non	Oui	Oui – fioles multidoses seulement
<b>Antibiotiques (traces)</b>	Gentamicine	Aucun	Kanamycine Néomycine	Kanamycine Néomycine	Néomycine	Aucun	Non	Gentamicine	Aucun	Aucun
<b>Autres ingrédients non médicaux pertinents sur le plan clinique*</b>	Protéines d'œuf Protéines de poulet Formaldéhyde Bromure de cétyltriméthylammonium Polysorbate 80	Protéines d'œuf Hydrogénosuccinate d'α-tocophérol Polysorbate 80 Formaldéhyde Éthanol Désoxycholate de sodium Sucrose	Protéines d'œuf Formaldéhyde Polysorbate 80 Bromure de cétyltriméthylammonium	Protéines d'œuf Formaldéhyde Polysorbate 80 Bromure de cétyltriméthylammonium	Protéines d'œuf Formaldéhyde Triton X-100	Protéines d'œuf Formaldéhyde Triton X-100 Gélatine Sucrose	Formaldéhyde Protéines d'œuf Triton X-100	Protéines d'œuf Hydrolysate de gélatine Sucrose Arginine Glutamate monosodique	Protéines d'œuf Hydrogénosuccinate d'α-tocophérol Polysorbate 80 Formaldéhyde Éthanol Désoxycholate de sodium Sucrose	Protéines d'œuf Formaldéhyde Triton X-100 Sucrose

\* Voir la monographie de chaque produit pour obtenir des renseignements complets sur la composition de chaque vaccin dont l'utilisation est homologuée au Canada, ainsi qu'une brève description de son processus de fabrication.

Annexe B : Renseignements supplémentaires sur l'utilisation du VVAI

### Enfants et adolescents en bonne santé, âgés de 2 à 17 ans

Le CCNI recommande l'utilisation du VVAI pour les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans, en bonne santé et qui ne présentent aucune contre-indication à ce vaccin.

Des données probantes indiquent qu'il est préférable d'administrer le VVAI aux jeunes enfants (de moins de 6 ans) parce que le VVAI trivalent serait plus efficace que le VTI (catégorie A), ce qui n'a pas été démontré aussi clairement pour les enfants plus âgés (catégorie I). On s'attend à ce que l'efficacité supérieure du VVAI par rapport à celle du VTI se prolonge après l'âge de 6 ans, mais les données probantes n'indiquent pas à quel âge précis l'efficacité des deux vaccins devient équivalente. Selon des experts, ceci devrait également s'appliquer au VVAI quadrivalent. Compte tenu du fardeau de la grippe B pour les enfants, si le VVAI n'est pas disponible pour les personnes pour lesquelles il est recommandé, le VQI doit être utilisé. Si le VQI n'est pas offert, le VTI doit être utilisé. Il est important de noter que le VVAI protège contre deux des souches du virus grippal B qui pourrait circuler, et non contre une seule.

Deux études ont comparé directement l'efficacité du VVAI et du VTI chez les jeunes enfants (jusqu'à 5 et 6 ans) et une autre a comparé l'efficacité du VVAI et du VTI chez des enfants asthmatiques âgés de 6 à 17 ans<sup>(171-173)</sup>. Le CCNI reconnaît qu'il y a des différences dans la quantité de données probantes sur les jeunes enfants et les enfants plus âgés. Il existe davantage de données probantes qui comparent directement l'efficacité du VTI et du VVAI et qui montrent que le VVAI est plus efficace pour les enfants de moins de six ans que pour les enfants plus âgés. Qui plus est, les données attestant de la supériorité du VVAI pour les enfants de moins de six ans sont de qualité supérieure et les estimations de l'efficacité du vaccin sont également supérieures à celles de l'étude menée auprès d'enfants de 6 à 17 ans.

L'étude par Fleming et coll. (2006), qui a porté sur 2 229 enfants asthmatiques âgés de 6 à 17 ans (âge moyen de 11 ans), a révélé que le VVAI était plus efficace que le VTI dans ce groupe d'âge<sup>(171)</sup>. Ces résultats semblent valoir essentiellement pour le virus de la grippe B et se sont révélés non significatifs pour la souche H3N2. Bien que cette étude comporte certaines limites, du fait notamment qu'elle porte sur des enfants asthmatiques et que ses résultats pourraient donc ne pas s'appliquer à l'ensemble de la population pédiatrique, elle présente également des points forts, notamment une méthodologie avec répartition aléatoire et des résultats confirmés par culture.

Selon certaines hypothèses, les enfants sont plus susceptibles d'avoir déjà contracté la grippe à mesure qu'ils vieillissent, ce qui pourrait entraver la réponse immunitaire provoquée par le VVAI. On ne sait pas à partir de quel âge l'efficacité du VVAI n'est plus supérieure à celle du VTI pour les enfants, mais cela varie vraisemblablement d'une personne à l'autre, selon les antécédents d'infections aux virus grippaux. Pour les adultes, des essais comparatifs sur l'efficacité du VVAI et du VTI ont démontré l'efficacité supérieure du VTI ou bien n'ont révélé aucune différence entre les deux types de vaccins. D'autres données probantes comparant directement l'efficacité potentielle et réelle du VVAI et du VTI ou du VQI devront être recueillies, en particulier pour les enfants de plus de six ans, et le CCNI considère cette question comme une priorité de recherche.

Le CCNI reconnaît également que le VVAI présente d'autres avantages pour les enfants, notamment le mode d'administration qui ne requiert pas d'aiguille. De plus, comme il s'agit d'un vaccin administré par voie intranasale et qui contient un virus vivant, entier et qui se réplique, ce

vaccin déclenche une immunité dans les muqueuses qui pourrait imiter plus fidèlement l'infection naturelle, ce qui pourrait lui conférer une efficacité supérieure à celle du VTI.

### Enfants immunodéprimés

Le CCNI déconseille l'administration du VVAI aux personnes immunodéprimées (recommandation du CCNI de catégorie D). Compte tenu du fardeau présenté par le virus de la grippe B pour les enfants, le VQI doit être utilisé. Si le VQI n'est pas offert, le VTI doit être utilisé. Il est important de noter que le VAQ protège contre deux des souches du virus grippal B qui pourrait circuler, et non contre une seule.

Les vaccins vivants sont généralement contre-indiqués pour les personnes immunodéprimées, à quelques exceptions près. Le CCNI conclut que les données probantes sur l'innocuité et l'efficacité du VVAI pour les personnes immunodéprimées, sont insuffisantes pour recommander l'administration de ce vaccin à ces personnes. La préparation trivalente du VVAI a été administrée à quelque 170 enfants et adultes présentant une immunosuppression légère à modérée due à une infection au VIH, ainsi qu'à dix enfants qui présentaient une immunosuppression légère à modérée due à un cancer. Bien que ces études de faible envergure ont montré un profil d'innocuité du vaccin comparable à celui observé pour les personnes en bonne santé, le CCNI conclut, sur la base d'opinions d'experts, que l'usage du VVAI est contre-indiqué pour ce groupe de la population.

### Enfants asthmatiques

Le CCNI recommande l'utilisation du VVAI pour les enfants d'un âge égal ou supérieur à 24 mois qui sont atteints d'une forme d'asthme non grave et stable (recommandation du CCNI de catégorie B).

Le VVAI ne doit pas être administré aux personnes atteintes d'asthme grave (c.-à-d. celles qui reçoivent actuellement une glucocorticothérapie par voie orale ou de fortes doses de glucocorticoïdes par inhalation, ou qui présentent une respiration sifflante active) ni à celles dont la respiration sifflante a nécessité une intervention médicale au cours des sept jours précédant la vaccination.

Une étude sur le VVAI trivalent a révélé que le taux de respiration sifflante chez les enfants de 6 à 23 mois était plus élevé avec le VVAI qu'avec le VTI<sup>(201)</sup>. Des essais cliniques au cours desquels le VVAI a été administré à des enfants d'un âge égal ou supérieur à 2 ans et à des adolescents asthmatiques n'ont révélé aucune différence significative entre le VVAI et le VTI quant à l'exacerbation de l'asthme après la vaccination. Plusieurs études ont démontré que le VVAI trivalent est bien toléré par les asthmatiques et que l'efficacité relative de ce vaccin est supérieure à celle du VTI, qu'il y ait concordance ou non entre les souches<sup>(171)</sup>. Le CCNI a examiné les données probantes actuelles sur l'administration du VVAI aux enfants d'un âge égal ou supérieur à 2 ans, qui sont asthmatiques et qui ont une respiration sifflante. Les résultats de cet examen sont en faveur de l'utilisation du VVAI pour les personnes atteintes d'asthme stable et non grave; le CCNI déconseille toutefois l'administration du VVAI aux personnes atteintes d'asthme grave ou à celles dont la respiration sifflante a nécessité une intervention médicale au cours des sept derniers jours ou qui présentent actuellement une respiration sifflante. Dans de telles situations, compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B chez les enfants, le VAQ devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé. Il est important de noter que le VAQ protège contre deux des souches du virus grippal B qui pourrait circuler, et non contre une seule.

### Enfants atteints d'autres maladies chroniques

Le CCNI recommande l'utilisation du VVAI pour les enfants présentant des troubles chroniques (à l'exclusion des personnes immunodéprimées et atteintes d'asthme grave, tel qu'il est défini ci-dessus) (recommandation du CCNI de catégorie B).

Le nombre d'études sur l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin dans cette population est limité. D'après les analyses d'experts, le VVAI devrait être aussi immunogène et efficace pour les enfants immunocompétents atteints de maladies chroniques que pour les enfants en bonne santé.

À l'heure actuelle, les données probantes sont insuffisantes pour recommander le VVAI plutôt que les vaccins inactivés pour les enfants atteints de maladies chroniques. Si un vaccin inactivé est utilisé, compte tenu du fardeau du virus de la grippe B pour les enfants, le VQI doit être utilisé. Si le VQI n'est pas offert, le VTI doit être utilisé. Il est important de noter que le VAQ protège contre deux des souches du virus grippal B qui pourrait circuler, et non contre une seule.

Une étude canadienne menée par Boikos et coll. (2014) durant la saison 2012-2013 a suivi une cohorte de 168 participants âgés de 2 à 18 ans atteints de fibrose kystique pendant 56 jours après l'administration du VVAI trivalent, afin d'évaluer l'innocuité du VVAI dans cette population<sup>(202)</sup>. Les personnes étaient exclues si elles utilisaient des corticostéroïdes à action générale, étaient considérés comme immunodéprimés, ou si elles avaient des polypes nasaux ou une rhinorrhée considérés comme suffisamment importants (par le vaccinateur) pour empêcher le VVAI d'atteindre la muqueuse nasale. Dans l'ensemble, le VVAI a été bien toléré par les participants à l'étude. La comparaison de la période à risque (0 à 28 jours après l'administration du VVAI) avec la période dénuée de risque (29 à 56 jours après l'administration du VVAI) n'a révélé aucune augmentation significative du taux d'incidence de détériorations respiratoires (rapport des taux d'incidence [RTI] : 0,72 [IC à 95 % : 0,11, 4,27]) ou d'hospitalisations toutes causes confondues (RTI : 1,16 [IC à 95 % : 0,30, 4,81]). Au moins un effet indésirable sollicité survenant au cours de la première semaine suivant la vaccination a été signalé pour 64 % des participants. Les symptômes les plus fréquemment signalés étaient une fièvre, un écoulement nasal, une congestion nasale, des céphalées et une fatigue. Treize cas de respiration sifflante ont été signalés (RR : 4,33 [IC à 95 % : 1,26, 14,93]), l'incidence la plus forte se produisant le jour de la vaccination. Parmi les 15 participants ayant signalé une rougeur aux deux yeux, 13 l'ont fait au cours des trois premiers jours suivant la vaccination; de même, tous les signalements d'œdème facial (n = 10) ont eu lieu au cours de la même période. La plupart de ces symptômes sont survenus dans les 24 heures suivant la vaccination et étaient compatibles avec un syndrome oculo-respiratoire.

La mucoviscidose est considérée comme un trouble hyper-inflammatoire; les enfants atteints de mucoviscidose ne sont pas considérés comme des sujets immunodéprimés, à moins qu'ils ne reçoivent un traitement par des médicaments immunosuppresseurs, comme un traitement général à long terme par des corticostéroïdes. Ces enfants peuvent donc recevoir le VVAI. Les conclusions de l'étude de Boikos et coll. (2014) rassurent quant au fait que le VVAI est sans danger dans cette population.

Le CCNI recommande que les enfants atteints de mucoviscidose puissent recevoir le VVAI s'ils ne sont pas traités par des médicaments immunosuppresseurs, comme des corticostéroïdes à action générale et à long terme, et satisfont aux autres critères d'administration du VVAI.

## RÉFÉRENCES

1. World Health Organization. Influenza (Seasonal) Fact sheet No211. 2014.
2. Statistique Canada. Les dix principales causes de décès, 2011. 2014. Accès : <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2014001/article/11896-fra.htm> [consulté en juillet 2015].
3. Schanzer DL, McGeer A and Morris K. Statistical estimates of respiratory admissions attributable to seasonal and pandemic influenza for Canada. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013; 7(5): 799-808.
4. Schanzer DL, Sevenhuysen C, Winchester B and Mersereau T. Estimating influenza deaths in Canada, 1992-2009. *PLoS One*. 2013;8(11).
5. Breiman RF, Brooks WA, Goswami D, Lagos R, Borja-Tabora C, Lanata CF, et al. A multinational, randomized, placebo-controlled trial to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of live attenuated influenza vaccine coadministered with oral poliovirus vaccine in healthy young children. *Vaccine*. 2009; 27(40):5472-79.
6. Lum LC, Borja-Tabora CF, Breiman RF, Vesikari T, Sablan BP, Chay OM, et al. Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children. *Vaccine*. 2010; 28(6): 1566-74.
7. Nolan T, Bernstein DI, Block SL, Hilty M, Keyserling HL, Marchant C, et al. Safety and immunogenicity of concurrent administration of live attenuated influenza vaccine with measles-mumps-rubella and varicella vaccines to infants 12 to 15 months of age. *Pediatrics*. 2008; 121(3):508-16.
8. Comité consultatif national de l'immunisation. Déclaration sur le thimérosal. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2003; 29(DCC-1): 1-12.
9. Comité consultatif national de l'immunisation. Thimérosal : nouvelle déclaration. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2007; 33(DCC-6): 1-13.
10. Gerber JS and Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(4): 456-61.
11. Gilca R, De Serres G, Boulianne N, Ouhoummane N, Papenburg J, Douville-Fradet M, et al. Risk factors for hospitalization and severe outcomes of 2009 pandemic H1N1 influenza in Quebec, Canada. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011; 5(4): 247-55.



12. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;347:f5061.
13. Poepl W, Hell M, Herkner H, Stoiser B, Fritsche G, Schurz-Bamieh N, et al. Clinical aspects of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in Austria. *Infection*. 2011;39(4):341-52.
14. Centers of Disease Control and Prevention. People at high risk of development flu-related complications. 2015. Accès : [http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high\\_risk.htm](http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm) [consulté le 1<sup>er</sup> mars 2015].
15. Public Health England. Green Book Chapter 19: Influenza. 2014. Accès : [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/456568/2904394\\_Green\\_Book\\_Chapter\\_19\\_v10\\_0.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/456568/2904394_Green_Book_Chapter_19_v10_0.pdf) [consulté le 1<sup>er</sup> mars 2015].
16. NHMRC: Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Part 4: Vaccine-preventable diseases - 4.7 Influenza. The Australian Immunisation Handbook. 10th ed. Accès : <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part4~handbook10-4-7>. Ed. Canberra: Australian Government Department of Health; 2015.
17. Burton C, Vaudry W, Moore D, Bettinger JA, Tran D, Halperin SA, et al. Burden of seasonal influenza in children with neurodevelopmental conditions. *Ped Infect Dis J*. 2014;33(7):710-14.
18. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB and Cox NJ. The Impact of Influenza Epidemics on Hospitalizations. *J Infect Dis*. 2000;181(3):831-37.
19. Schanzer DL, Tam TW, Langley JM and Winchester BT. Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999. *Epidemiol Infect*. 2007;135(7):1109-16.
20. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA and California P. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med*. 2010;362(1):27-35.
21. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010;303(15):1517-25.
22. Mak TK, Mangtani P, Leese J, Watson JM and Pfeifer D. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(1):44-52.
23. McNeil S, Halperin B and MacDonald N. Influenza in pregnancy: the case for prevention. *Adv Exp Med Biol*. 2009;634:161-83.

24. Rasmussen SA, Jamieson DJ and Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(1):95-100.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1)--United States, April 2009-August 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(35):1193-96.
26. Pierce M, Kurinczuk J, Spark P, Brocklehurst P and Knight M. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ.* 2011;342:d3214-d14.
27. Goldenberg R, Culhane J, Iams J and Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75-84.
28. McNeil SA, Dodds LA, Fell DB, Allen VM, Halperin BA, Steinhoff MC, et al. Effect of respiratory hospitalization during pregnancy on infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6 Suppl 1):S54-S57.
29. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1555-64.
30. Poehling K, Szilagyi P, Staat M, Snively B, Payne D, Bridges C, et al. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6 Suppl 1):S141-S48.
31. Eick AA, Uyeki TM, Klimov A, Hall H, Reid R, Santosham M, et al. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(2):104-11.
32. France EK, McClure D, Hambidge S, Xu S, Yamasaki K, Shay D, et al. Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(12):1277-83.
33. Steinhoff M, Omer S, Roy E, El Arifeen S, Raqib R, Dodd C, et al. Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 2012;184(6):645-53.
34. Fell DB, Sprague AE, Liu N, Yasseen AS, III, Wen SW, Smith G, et al. H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes. *Am J Public Health.* 2012;102(6):e33-e40.
35. Omer S, Goodman D, Steinhoff M, Rochat R, Klugman K, Stoll B, et al. Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small

for gestational age births: a retrospective cohort study. *PLoS Med.* 2011;8(5):e1000441-e41.

36. Dodds L, MacDonald N, Scott J, Spencer A, Allen VM and McNeil SA. The association between influenza vaccine in pregnancy and adverse neonatal outcomes. *J Obstetr Gynecol Can.* 2012;34(8):714-20.
37. Tamma PD, Ault KA, del Rio C, Steinhoff MC, Halsey N and Omer S. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(6):547-52.
38. MacDonald NE, Riley LE and Steinhoff MC. Influenza immunization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2 Pt 1):365-68.
39. Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, Walton K, Rohan P, Sutherland A, et al. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(2):146e1-46e7.
40. Agence de la santé publique du Canada. Rapport de surveillance du vaccin – Les effets secondaires suivant l’immunisation. 2010. Accès : <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php> [consulté le 15 décembre 2015].
41. Agence européenne des médicaments. Fifteenth Pandemic Pharmacovigilance update. 8 April 2010. Immunization. 2010 Apr 27. Accès : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/04/WC500089253.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/04/WC500089253.pdf)
42. Centers for Disease Control and Prevention. Deaths related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) among American Indian/Alaska Natives - 12 states, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(48):1341-44.
43. National Center for Education Statistics. Individuals, families and children in poverty. Dans : *Status and trends in the education of American Indians and Alaska Natives.* 2008. Accès : [http://nces.ed.gov/pubs2008/nativetrends/ind\\_1\\_6.asp](http://nces.ed.gov/pubs2008/nativetrends/ind_1_6.asp)
44. Affaires autochtones et du Nord Canada. Commission royale sur les peuples autochtones. À l’aube d’un rapprochement : Points saillants du rapport de la Commission royale sur les peuples autochtones. 1996. Accès : <http://www.aadnc-aandc.gc.ca/fra/1100100014597/1100100014637>
45. Clark M, Riben P and Nowgesic E. The association of housing density, isolation and tuberculosis in Canadian First Nations communities. *Int J Epidemiol.* 2002;31(5):940-45.
46. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, McAulay K, Walker A, Murray GD, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000;355(9198):93-97.

47. Hayward AC, Harling R, Wetten S, Johnson AM, Munro S, Smedley J, et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2006;333(7581):1241.
48. Pearson ML, Bridges CB and Harper SA. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Influenza vaccination of health-care personnel: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-2):1-16.
49. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, Elder AG, O'Donnell B, Knight PV, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis*. 1997;175(1):1-6.
50. Lemaitre M, Meret T, Rothan-Tondeur M, Belmin J, Lejonc JL, Luquel L, et al. Effect of influenza vaccination of nursing home staff on mortality of residents: a cluster-randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(9):1580-86.
51. Saxen H and Virtanen M. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. *Ped Infect Dis J*. 1999;18(9):779-83.
52. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA and Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA*. 1999;281(10):908-13.
53. Shugarman LR, Hales C, Setodji CM, Bardenheier B and Lynn J. The influence of staff and resident immunization rates on influenza-like illness outbreaks in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2006;7(9):562-67.
54. Amodio E, Restivo V, Firenze A, Mammaia C, Tramuto F and Vitale F. Can influenza vaccination coverage among healthcare workers influence the risk of nosocomial influenza-like illness in hospitalized patients? *J Hosp Infect*. 2014;86(3):182-87.
55. Ambrose CS, Levin MJ and Belshe RB. The relative efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccines in children and adults. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011;5(2):67-75.
56. Agence de la santé publique du Canada. Lignes directrices : Mesures de prévention et de contrôle des infections à l'intention des travailleurs de la santé dans les établissements de soins actifs et les établissements de soins de longue durée – Grippe saisonnière. Ottawa : gouvernement du Canada;2010.

57. Agrément Canada. Prévention et contrôle des infections [normes]. 9<sup>e</sup> édition. Ottawa : Agrément Canada; 2013.
58. Aoki FY, Allen UD, Stiver HG, Laverdiere M and Evans GA. AMMI Canada Guideline: The use of antiviral drugs for influenza: A foundation document for practitioners. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2013;24(Suppl C): 1C.
59. Grotto I, Mandel Y, Green MS, Varsano N, Gdalevich M, Ashkenazi I, et al. Influenza vaccine efficacy in young, healthy adults. *Clin Infect Dis.* 1998;26(4):913-17.
60. Leighton L, Williams M, Aubery D and Parker SH. Sickness absence following a campaign of vaccination against influenza in the workplace. *Occup Med (Lond).* 1996;46(2): 146-50.
61. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med.* 1995;333(14):889-93.
62. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, Sims L, Fukuda K, Mak KH, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis.* 2002;185(8): 1005-10.
63. Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, Campitelli L, De Marco MA, Capua I, et al. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. *J Infect Dis.* 2005;192(8):1318-22.
64. Tweed SA, Skowronski DM, David ST, Larder A, Petric M, Lees W, et al. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(12): 2196-99.
65. Skowronski DM, Li Y, Tweed SA, Tam TW, Petric M, David ST, et al. Protective measures and human antibody response during an avian influenza H7N3 outbreak in poultry in British Columbia, Canada. *CMAJ.* 2007;176(1):47-53.
66. Department of Health UK. Flu vaccination for poultry workers. 2007. Accès : [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_063041](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_063041)
67. Gray GC, Trampel DW and Roth JA. Pandemic influenza planning: shouldn't swine and poultry workers be included? *Vaccine.* 2007;25(22):4376-81.
68. Heckler R, Baillot A, Engelmann H, Neumeier E and Windorfer A. Cross-protection against homologous drift variants of influenza A and B after vaccination with split vaccine. *Intervirology.* 2007;50(1):58-62.



69. Walter EB, Neuzil KM, Zhu Y, Fairchok MP, Gagliano ME, Monto AS, et al. Influenza vaccine immunogenicity in 6- to 23-month-old children: Are identical antigens necessary for priming? *Pediatrics*. 2006;118(3):e570-e78.
70. Englund JA, Walter EB, Fairchok MP, Monto AS and Neuzil KM. A comparison of 2 influenza vaccine schedules in 6- to 23-month-old children. *Pediatrics*. 2005;115(4):1039-47.
71. Englund JA, Walter EB, Gbadebo A, Monto AS, Zhu Y and Neuzil KM. Immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in partially immunized toddlers. *Pediatrics*. 2006;118(3):e579-e85.
72. Levandowski RA, Gross PA, Weksler M, Staton E, Williams MS and Bonelli J. Cross-reactive antibodies induced by a monovalent influenza B virus vaccine. *J Clin Microbiol*. 1991;29(7):1530-32.
73. Levandowski RA, Regnery HL, Staton E, Burgess BG, Williams MS and Groothuis JR. Antibody responses to influenza B viruses in immunologically unprimed children. *Pediatrics*. 1991;88(5):1031-36.
74. Langley JM and Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population. *CMAJ*. 2004;171(10):1213-22.
75. Cowling BJ, Fang VJ, Nishiura H, Chan KH, Ng S, Ip DKM, et al. Increased risk of noninfluenza respiratory virus infections associated with receipt of inactivated influenza vaccine. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1778-83.
76. Cowling BJ, Ng S, Ma ES, Fang VJ, So HC, Wai W, et al. Protective efficacy against pandemic influenza of seasonal influenza vaccination in children in Hong Kong: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012;55(5):695-702.
77. Fujieda M, Maeda A, Kondo K, Kaji M and Hirota Y. Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. *Vaccine*. 2006;24(7):957-63.
78. Katayose M, Hosoya M, Haneda T, Yamaguchi H, Kawasaki Y, Sato M, et al. The effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine in children over six consecutive influenza seasons. *Vaccine*. 2011;29(9):1844-49.
79. Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Satoh I, Kawashima T, Tsuchimoto T, et al. A prospective, Internet-based study of the effectiveness and safety of influenza vaccination in the 2001-2002 influenza season. *Vaccine*. 2003;21(31):4507-13.
80. Kawai S, Nanri S, Ban E, Inokuchi M, Tanaka T, Tokumura M, et al. Influenza Vaccination of Schoolchildren and Influenza Outbreaks in a School. *Clin Infect Dis*. 2011;53(2):130-36.

81. Kwong JC, Ge H, Rosella LC, Guan J, Maaten S, Moran K, et al. School-based influenza vaccine delivery, vaccination rates, and healthcare use in the context of a universal influenza immunization program: an ecological study. *Vaccine*. 2010;28(15):2722-29.
82. Kwong JC, Maaten S, Upshur RE, Patrick DM and Marra F. The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: an ecological study. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):750-56.
83. Loeb M, Russell ML, Moss L, Fonseca K, Fox J, Earn DJ, et al. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA*. 2010;303(10):943-50.
84. Maeda T, Shintani Y, Miyamoto H, Kawagoe H, Nakano K, Nishiyama A, et al. Prophylactic effect of inactivated influenza vaccine on young children. *Pediatr Int*. 2002;44(1):43-46.
85. Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF and Edwards KM. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Ped Infect Dis J*. 2001;20(8):733-40.
86. Nicholls S, Carroll K, Crofts J, Ben-Eliezer E, Paul J, Zambon M, et al. Outbreak of influenza A (H3N2) in a highly-vaccinated religious community: a retrospective cohort study. *Comm Dis Public Health*. 2004;7(4):272-77.
87. Ochiai H, Fujieda M, Ohfuji S, Fukushima W, Kondo K, Maeda A, et al. Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan--with special reference to minimizing outcome misclassification. *Vaccine*. 2009;27(50):7031-35.
88. Pebody RG, Andrews N, Fleming DM, McMenamin J, Cottrell S, Smyth B, et al. Age-specific vaccine effectiveness of seasonal 2010/2011 and pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines in preventing influenza in the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2012:1-11.
89. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L and Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med*. 2001;344(12):889-96.
90. Treanor JJ, Talbot HK, Ohmit SE, Coleman LA, Thompson MG, Cheng PY, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the United States during a season with circulation of all three vaccine strains. *Clin Infect Dis*. 2012;55(7):951-59.
91. Yamaguchi S, Ohfuji S and Hirota Y. Influenza vaccine effectiveness in primary school children in Japan: a prospective cohort study using rapid diagnostic test results. *J Infect Chemother*. 2010;16(6):407-13.



92. Belongia EA, Kieke BA, Donahue JG, Coleman LA, Irving SA, Meece JK, et al. Influenza vaccine effectiveness in Wisconsin during the 2007-08 season: comparison of interim and final results. *Vaccine*. 2011;29(38):6558-63.
93. Charu V, Viboud C, Simonsen L, Sturm-Ramirez K, Shinjoh M, Chowell G, et al. Influenza-related mortality trends in Japanese and American seniors: Evidence for the indirect mortality benefits of vaccinating schoolchildren. *PLoS One*. 2011;6(11):e26282-e82.
94. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S and Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (2)(2):CD004876.
95. Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G and La Vecchia C. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine*. 2005;23(22):2851-61.
96. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A and Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Ped Infect Dis J*. 2007;26(2):97-106.
97. Cowling BJ, Ng S, Ma ESK, Cheng CKY, Wai W, Fang VJ, et al. Protective efficacy of seasonal influenza vaccination against seasonal and pandemic influenza virus infection during 2009 in Hong Kong. *Clin Infect Dis*. 2010;51(12):1370-79.
98. Jefferson TO, Rivetti D, Di Pietrantonj C, Rivetti A and Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2).
99. Vesikari T, Beran J, Durviaux S, Stainier I, Idrissi ME, Walravens K, et al. Use of real-time polymerase chain reaction (rtPCR) as a diagnostic tool for influenza infection in a vaccine efficacy trial. *J Clin Virol*. 2012;53(1):22-28.
100. Monto AS. Implications of antiviral resistance of influenza viruses. *Clin Infect Dis*. 2009;48(4):397-99.
101. Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR, Teich ER, Truscon RK, Baum LL, et al. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2513-22.
102. Herrera GA, Iwane MK, Cortese M, Brown C, Gershman K, Shupe A, et al. Influenza vaccine effectiveness among 50-64-year-old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza virus strains: Colorado, United States, 2003-2004. *Vaccine*. 2007;25(1):154-60.
103. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ and Kottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA*. 1994;272(21):1661-65.

104. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW and Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):002733.
105. Hak E, Buskens E, van Essen GA, de Bakker DH, Grobbee DE, Tacken MA, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. *Arch Intern Med.* 2005;165(3):274-80.
106. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K and Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1322-32.
107. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, Nichol KL, Rutten GE and Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1771-76.
108. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Neuzil KM and Weiss NS. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol.* 2006;35(2):337-44.
109. Jackson LA, Nelson JC, Benson P, Neuzil KM, Reid RJ, Psaty BM, et al. Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors. *Int J Epidemiol.* 2006;35(2):345-52.
110. Simonsen L. Commentary: Observational studies and the art of accurately measuring influenza vaccine benefits. *Int J Epidemiol.* 2007;36(3):631-32.
111. Simonsen L, Viboud C and Taylor RJ. Effectiveness of influenza vaccination. *N Engl J Med.* 2007;357(26):2729-30.
112. Orenstein EW, De Serres G, Haber MJ, Shay DK, Bridges CB, Gargiullo P, et al. Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. *Int J Epidemiol.* 2007;36(3):623-31.
113. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A and Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(1):36-44.
114. McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, Kieke BA, Gaglani M, Murthy K, et al. Influenza vaccine effectiveness in the United States during 2012-2013: variable protection by age and virus type. *J Infect Dis.* 2015;211(10):1529-40.
115. McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, Meece JK, McClure DL, Friedrich TC, et al. Impact of repeated vaccination on vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) and B during 8 seasons. *Clin Infect Dis.* 2014;59(10):1375-85.

116. Thomas PG, Keating R, Hulse-Post DJ and Doherty PC. Cell-mediated protection in influenza infection. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(1):48-54.
117. Langley JM, Vanderkooi OG, Garfield HA, Herbert J, Chandrasekaran V, Jain VK, et al. 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 Ped Infect Dis.* 2012;1(1):55-58.
118. Kanra G, Marchisio P, Feiterna-Sperling C, Gaedicke G, Lazar H, Durrer P, et al. Comparison of immunogenicity and tolerability of a virosome-adjuvanted and a split influenza vaccine in children. *Ped Infect Dis J.* 2004;23(4):300-06.
119. Baxter R, Jeanfreau R, Block SL, Blatter M, Pichichero M, Jain VK, et al. A Phase III evaluation of immunogenicity and safety of two trivalent inactivated seasonal influenza vaccines in US children. *Ped Infect Dis J.* 2010;29(10):924-30.
120. Pavia-Ruz N, Weber MAR, Lau YL, Nelson EAS, Kerdpanich A, Huang LM, et al. A randomized controlled study to evaluate the immunogenicity of a trivalent inactivated seasonal influenza vaccine at two dosages in children 6 to 35 month of age. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(9):1978-88.
121. Skowronski DM, Tweed SA and De Serres G. Rapid decline of influenza vaccine-induced antibody in the elderly: is it real, or is it relevant? *J Infect Dis.* 2008;197(4):490-502.
122. Anema A, Mills E, Montaner J, Brownstein JS and Cooper C. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med.* 2008;9(1):57-61.
123. Cooper C, Hutton B, Fergusson D, Mills E, Klein MB, Boivin G, et al. A review of influenza vaccine immunogenicity and efficacy in HIV-infected adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008;19(6):419-23.
124. Scharpe J, Evenepoel P, Maes B, Bammens B, Claes K, Osterhaus AD, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008;8(2):332-37.
125. Manuel O, Humar A, Chen MH, Chernenko S, Singer LG, Cobos I, et al. Immunogenicity and safety of an intradermal boosting strategy for vaccination against influenza in lung transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(11):2567-72.
126. Buxton JA, Skowronski DM, Ng H, Marion SA, Li Y, King A, et al. Influenza revaccination of elderly travelers: antibody response to single influenza vaccination and revaccination at 12 weeks. *J Infect Dis.* 2001;184(2):188-91.

127. Ljungman P, Nahi H and Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. *Br J Haematol.* 2005;130(1):96-98.
128. McElhaney JE, Hooton JW, Hooton N and Bleackley RC. Comparison of single versus booster dose of influenza vaccination on humoral and cellular immune responses in older adults. *Vaccine.* 2005;23(25):3294-300.
129. Gross PA, Weksler ME, Quinnan GV, Jr., Douglas RG, Jr., Gaerlan PF and Denning CR. Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. *J Clin Microbiol.* 1987;25(9):1763-65.
130. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS and Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis.* 1994;169(1):68-76.
131. Gonzalez M, Pirez MC, Ward E, Dibarboure H, Garcia A and Picolet H. Safety and immunogenicity of a paediatric presentation of an influenza vaccine. *Arch Dis Child.* 2000;83(6):488-91.
132. Piedra PA, Glezen WP, Mbawuike I, Gruber WC, Baxter BD, Boland FJ, et al. Studies on reactogenicity and immunogenicity of attenuated bivalent cold recombinant influenza type A (CRA) and inactivated trivalent influenza virus (TI) vaccines in infants and young children. *Vaccine.* 1993;11(7):718-24.
133. DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M and Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. *Vaccine.* 2013;31(6):861-66.
134. Diaz Granados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V and Greenberg DP. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:S37-S38.
135. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2014;371(7):635-45.
136. DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V and Greenberg DP. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine.* 2015;33(36):4565-71.
137. Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, Lu Y, Maurer A, Foppa IM, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(3):293-300.

138. Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Capellan J and Gorse GJ. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis.* 2009;200(2):172-80.
139. Couch RB, Winokur P, Brady R, Belshe R, Chen WH, Cate TR, et al. Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine.* 2007;25(44):7656-63.
140. Keitel WA, Atmar RL, Cate TR, Petersen NJ, Greenberg SB, Ruben F, et al. Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons. *Arch Intern Med.* 2006;166(10):1121-27.
141. U.S. National Institutes of Health. Study of Fluzone® Influenza Virus Vaccine 2011-2012 Formulation (Intramuscular Route) Among Adults. 2013. Accès : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01430819> [consulté le 2 août 2014].
142. Tsang P, Gorse GJ, Strout CB, Sperling M, Greenberg DP, Ozol-Godfrey A, et al. Immunogenicity and safety of Fluzone 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.
143. Nace DA, Lin CJ, Ross TM, Saracco S, Churilla RM and Zimmerman RK. Randomized, controlled trial of high-dose influenza vaccine among frail residents of long-term care facilities. *J Infect Dis.* 2015;211(12):1915-24.
144. Jain VK, Rivera L, Zaman K, Espos, Jr., Sirivichayakul C, Quiambao BP, et al. Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *N Engl J Med.* 2013;369(26):2481-91.
145. Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine.* 2010;28(SUPPL. 4):D45-D53.
146. Frey SE, Reyes MR, Reynales H, Bernal NN, Nicolay U, Narasimhan V, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine.* 2014;32(39):5027-34.
147. Comité consultatif national de l'immunisation. Recommandations relatives au vaccin antigrippal trivalent contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®) : Déclaration supplémentaire sur le vaccin contre la grippe saisonnière de 2011-2012. Relevé des maladies transmissibles au Canada, vol. 37 (DCC-6), 2011. 6 mars 2012.
148. Puig-Barbera J, Diez-Domingo J, Perez Hoyos S, Belenguer Varea A and Gonzalez Vidal D. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine.* 2004;23(3):283-89.



149. Puig-Barbera J, Diez-Domingo J, Varea AB, Chavarri GS, Rodrigo JA, Hoyos SP, et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine*. 2007;25(42):7313-21.
150. Iob A, Brianti G, Zamparo E and Gallo T. Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvant influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. *Epidemiol Infect*. 2005;133(4):687-93.
151. Mannino S, Villa M, Apolone G, Weiss NS, Groth N, Aquino I, et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol*. 2012;176(6):527-33.
152. Skowronski DM, De Serres G, Janjua NZ and Hottes TS. Re: "Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy". *Am J Epidemiol*. 2013;177(6):593-94.
153. Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, Brodtkin E, Krajden M, Ramler G, et al. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine*. 2013;31(51):6122-28.
154. Mosca F, Tritto E, Muzzi A, Monaci E, Bagnoli F, Iavarone C, et al. Molecular and cellular signatures of human vaccine adjuvants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(30):10501-06.
155. Calabro S, Tortoli M, Baudner B, Pacitto A, Cortese M, O'Hagan D, et al. Vaccine adjuvants alum and MF59 induce rapid recruitment of neutrophils and monocytes that participate in antigen transport to draining lymph nodes. *Vaccine*. 2011;29(9):1812-23.
156. Seubert A, Monaci E, Pizza M, O'Hagan D and Wack A. The adjuvants aluminum hydroxide and MF59 induce monocyte and granulocyte chemoattractants and enhance monocyte differentiation toward dendritic cells. *J Immunol*. 2008;180(8):5402-12.
157. O'Hagan DT, Rappuoli R, De Gregorio E, Tsai T and Del Giudice G. MF59 adjuvant: the best insurance against influenza strain diversity. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(4):447-62.
158. Squarcione S, Sgricia S, Biasio LR and Perinetti E. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a split and a subunit-adjuvanted influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine*. 2003;21(11-12):1268-74.
159. Van Damme P, Arnou R, Kafaja F, Fiquet A, Richard P, Thomas S, et al. 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.

160. Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, Karvonen A, Kieninger-Baum D, Schmitt HJ, et al. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. *N Engl J Med.* 2011;365:1406-16.

161. European Medicines Agency. Withdrawal Assessment Report: FLUAD PAEDIATRIC Influenza Vaccine, Surface Antigen, Inactivated, Adjuvanted with MF59C.1. 2012. Accès : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Application\\_withdrawal\\_assessment\\_report/2012/04/WC500126030.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2012/04/WC500126030.pdf) [consulté le 15 juin 2015].

162. Sancho A, Melchiorri D, Abadie E and Committee for Medicinal Products for Human Use EMA. More on influenza vaccine in young children. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2528-29.

163. Ambrose CS and Belshe RB. Influenza vaccine in young children. *N Engl J Med.* 2012;366(4):383-84.

164. Vesikari T, Groth N, Karvonen A, Borkowski A and Pellegrini M. MF59©-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD©) in children: Safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine.* 2009;27:6291-95.

165. Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A, Groth N, Borkowski A, Hagan DT, et al. Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant. *Ped Infect Dis J.* 2009;28:563-71.

166. Della Cioppa G, Vesikari T, Sokal E, Lindert K and Nicolay U. Trivalent and quadrivalent MF59 (R)-adjuvanted influenza vaccine in young children: A dose- and schedule-finding study. *Vaccine.* 2011;29(47):8696-704.

167. Zedda L, Forleo-Neto E, Vertruyen A, Raes M, Marchant A, Jansen W, et al. Dissecting the immune response to MF59-adjuvanted and nonadjuvanted seasonal influenza vaccines in children less than three years of age. *Ped Infect Dis J.* 2015;34(1):73-78.

168. Nolan T, Bravo L, Ceballos A, Mitha E, Gray G, Quiambao B, et al. Enhanced and persistent antibody response against homologous and heterologous strains elicited by a MF59-adjuvanted influenza vaccine in infants and young children. *Vaccine.* 2014;32(46):6146-56.

169. Black S, Della Cioppa G, Malfroot A, Nacci P, Nicolay U, Pellegrini M, et al. Safety of MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines in children and adolescents: an integrated analysis. *Vaccine.* 2010;28:7331-36.

170. Vaarala O, Vuorela A, Partinen M, Baumann M, Freitag TL, Meri S, et al. Antigenic differences between AS03 adjuvanted influenza A (H1N1) pandemic



vaccines: implications for pandemrix-associated narcolepsy risk. PLoS ONE. 2014;9(12):e114361.

171. Fleming DM, Crovari P, Wahn U, Klemola T, Schlesinger Y, Langussis A, et al. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Ped Infect Dis J.* 2006;25(10):860-69.

172. Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, Esposito S, McKeith DD, Klemola T, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Ped Infect Dis J.* 2006;25(10):870-79.

173. Belshe RB, Coelingh K, Ambrose CS, Woo JC and Wu X. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine.* 2010;28(9):2149-56.

174. 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. 6 mars 2012.

175. Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, Krilov LR, Dubovsky F, Yi T, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. *Ped Infect Dis J.* 2012;31(7):745-51.

176. Block SL, Yi T, Sheldon E, Dubovsky F and Falloon J. A randomized, double-blind noninferiority study of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in adults. *Vaccine.* 2011;29(50):9391-97.

177. MedImmune. A study to evaluate the immunogenicity of quadrivalent LAIV (MEDI8662) in adults 18-49 years of age. 2011. Accès : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00952705?term=MEDI8662&rank=1> [consulté le 15 juin 2015].

178. Agence de la santé publique du Canada. Guide canadien d'immunisation : Partie 1 Information clé sur l'immunisation (2013) : Calendrier d'administration des vaccins. 2013. Accès : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-09-fra.php> [consulté le 15 juin 2015].

179. Nascimento Silva JR, Camacho LA, Siqueira MM, Freire Mde S, Castro YP, Maia Mde L, et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine.* 2011;29(37):6327-34.

180. Stefano I, Sato HK, Pannuti CS, Omoto TM, Mann G, Freire MS, et al. Recent immunization against measles does not interfere with the sero-response to yellow fever vaccine. *Vaccine.* 1999;17(9-10):1042-46.

181. Tauraso NM, Myers MG, Nau EV, O'Brien TC, Spindel SS and Trimmer RW. Effect of interval between inoculation of live smallpox and yellow-fever vaccines on antigenicity in man. *J Infect Dis.* 1972;126(4):362-71.
182. Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, Seward JF, Izurieta HS, DeStefano F, et al. A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics.* 2003;112(2):e98-103.
183. Des Roches A, Paradis L, Gagnon R, Lemire C, B«Tgin P, Carr S, et al. Egg-allergic patients can be safely vaccinated against influenza. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1213-16.
184. Greenhawt MJ, Spergel JM, Rank MA, Green TD, Masnoor D, Sharma H, et al. Safe administration of the seasonal trivalent influenza vaccine to children with severe egg allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(6):426-30.
185. Institute of Medicine. Immunization safety review: Influenza vaccines and neurological complications. Washington, D.C.: Institute of Medicine of the National Academies; 2008.
186. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, Kopp A, McGeer A, Upshur RE, et al. Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2006;166(20):2217-21.
187. Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary results: surveillance for Guillain-Barre syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine - United States, 2009-2010. *MMWR.* 2010;59:657-61.
188. Kwong JC, Vasa PP, Campitelli MA, Hawken S, Wilson K, Rosella LC, et al. Risk of Guillain-Barre syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: A self-controlled study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):769-76.
189. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, Sharshar T, Durand MC, Enouf V, et al. Guillain-Barre syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):48-56.
190. Stowe J, Andrews N, Wise L and Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenza like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol.* 2009;169(3):382-88.
191. Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, Islam A, Hayward A and Rodrigues LC. Guillain-Barre syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS ONE.* 2007;2(4):e344.

192. Andrews N, Stowe J, Al-Shahi Salman R and Miller E. Guillain-Barre syndrome and H1N1 (2009) pandemic influenza vaccination using an AS03 adjuvanted vaccine in the United Kingdom: self-controlled case series. *Vaccine*. 2011;29(45):7878-82.
193. Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S, Yamasaki K, Kolczak M and France EK. Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. *Pediatrics*. 2005;116(1):153-59.
194. Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, Klimov A, Cox N, Bridges CB, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8-year-old children. *J Infect Dis*. 2006;194(8):1032-39.
195. Shuler CM, Iwamoto M, Bridges CB, Marin M, Neeman R, Gargiullo P, et al. Vaccine effectiveness against medically attended, laboratory-confirmed influenza among children aged 6 to 59 months, 2003-2004. *Pediatrics*. 2007;119(3):e587-e95.
196. Allison MA, Daley MF, Crane LA, Barrow J, Beaty BL, Allred N, et al. Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003-2004 season. *J Pediatr*. 2006;149(6):755-62.
197. Skowronski DM, Hottes TS, De Serres G, Ward BJ, Janjua NZ, Sabaiduc S, et al. Influenza B/Victoria antigen induces strong recall of B/Yamagata but lower B/Victoria response in children primed with two doses of B/Yamagata. *Ped Infect Dis J*. 2011;30(10):833-39.
198. Skowronski DM, Hottes TS, Chong M, De Serres G, Scheifele DW, Ward BJ, et al. Randomized controlled trial of dose response to influenza vaccine in children aged 6 to 23 months. *Pediatrics*. 2011;128(2):e276-e89.
199. Statistique Canada. 2014. Tableau 051-0001, Estimations de la population, selon le sexe et le groupe d'âge au 1<sup>er</sup> juillet, Canada, provinces et territoires, annuel (personnes sauf indication contraire). Base de données CANSIM. Accès : <http://www.statcan.gc.ca/tables-tableaux/sum-som/l02/cst01/demo10a-fra.htm> [consulté le 15 juin 2015].
200. Centers for Disease Control and Prevention. Estimates of deaths associated with seasonal influenza --- United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(33):1057-62.
201. Cromer D, van Hoek AJ, Jit M, Edmunds WJ, Fleming D and Miller E. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy. *J Infect*. 2014;68(4):363-71.

202. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med*. 2007;356(7):685-96.

203. Boikos C, De Serres G, Lands LC, Boucher FD, Tapiero B, Daigneault P, et al. Safety of live-attenuated influenza vaccination in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2014;134(4):e983-e91.