

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)
Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)[†]

Recommandations relatives à l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué (FluMist[®])

Déclaration complémentaire sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012

Préambule

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada 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 de la santé publique du Canada 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 de la ou des monographies pertinentes sur le produit. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par les fabricants du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie du produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de la santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, et notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

[†] Cette déclaration a été préparée et approuvée par le CCNI.

[‡] **Membres** : D^{re} J. Langley (présidente), D^{re} B. Warshawsky (vice-présidente), D^r C. Cooper, D^{re} N. Crowcroft, M^{me} A. Hanrahan, D^{re} B. Henry, D^{re} D. Kumar, D^{re} S. McNeil, D^{re} C. Quach-Thanh, D^r B. Seifert, D^{re} D. Skowronski, D^{re} Wendy Vaudry, D^r Richard Warrington.

Représentants de liaison : D^r J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), D^{re} A. Mawle (U.S. Center for Disease Control and Prevention), D^{re} Heather Morrison (Conseil des médecins hygiénistes en chef), M^{me} S. Pelletier (Association pour la prévention des infections à l'hôpital et dans la communauté), D^{re} A. Opavsky (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada), M^{me} K. Pielak (Coalition canadienne des infirmières et infirmiers pour l'immunisation), D^r P. Plourde (Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages), D^{re} S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada), D^{re} M. Salvadori (Société canadienne de pédiatrie), D^{re} V. Senikas (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), D^{re} N. Sicard (Association canadienne de santé publique).

Représentants d'office : Lcol J. Anderson (D^r) (ministère de la Défense nationale), D^{re} Ezzat Farzad (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits – Bureau de médecine communautaire), D^{re} A. Klein (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques), D^{re} J. Laroche (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), D^{re} B. Law (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), M^{me} D. Poulin (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), D^r M. Tepper (ministère de la Défense nationale).

Autres membres du Groupe de travail sur l'influenza : D^r P. Van Buynder, D^{re} B. Cholin, D^r G. DeSerres, D^r I. Gemmill, D^r S. Halperin.

I. Introduction

I.1 Aperçu de la Déclaration

Le présent complément à la Déclaration du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012 fournit :

- des renseignements sur le vaccin à virus vivant atténué (VVAI) contre l'influenza autorisé (FluMist®), qui est administré par vaporisation intranasale;
- des recommandations pour l'utilisation du VVAI.

Recommandations du CCNI

Enfants

Enfants en bonne santé âgés de 2 à 17 ans

- À la lumière des données sur l'efficacité potentielle et réelle et sur l'immunogénicité, le CCNI recommande l'utilisation du vaccin à virus vivant atténué (VVAI) chez les enfants et les adolescents en bonne santé âgés de 2 à 17 ans. Les données disponibles indiquent que le VVAI devrait être utilisé de préférence au vaccin trivalent atténué (VTI) dans cette population; le CCNI reconnaît toutefois que d'autres considérations programmatiques auront une incidence sur la mise en œuvre de cette recommandation dans le cadre des programmes financés par l'État. (Recommandation du CCNI de catégorie A)

Enfants atteints d'affections immunodéprimantes

- Le CCNI déconseille l'utilisation du VVAI chez les sujets atteints d'affections immunodéprimantes. (Recommandation du CCNI de catégorie D)

À quelques exceptions près, les vaccins à virus vivant sont généralement contre-indiqués chez les sujets atteints d'affections immunodéprimantes. Le CCNI conclut que les données probantes sont insuffisantes sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité, pour recommander l'utilisation du VVAI chez les sujets atteints d'affections immunodéprimantes. Se fondant sur l'opinion d'experts, le CCNI conclut que l'utilisation du VVAI dans cette population est contre-indiquée.

Enfants asthmatiques

- Le CCNI recommande d'utiliser le VVAI chez les enfants de 24 mois et plus souffrant d'une forme d'asthme non grave et stable. (Recommandation du CCNI de catégorie B)
- Le VVAI ne devrait pas être utilisé chez les enfants souffrant d'une forme d'asthme grave (c.-à-d. prenant actuellement des doses élevées de glucocorticostéroïdes par inhalation ou par voie orale ou présentant une respiration sifflante active) ni à ceux dont la respiration sifflante a nécessité une intervention médicale dans les sept jours précédant la vaccination.

Enfants souffrant d'autres affections chroniques

- Le CCNI recommande d'utiliser le VVAI chez les enfants souffrant d'affections chroniques (à l'exclusion des affections immunodéprimantes et d'une forme d'asthme grave, selon la définition ci-dessus). (Recommandation du CCNI de catégorie B)
 - › Le nombre d'études sur l'immunogénicité et l'efficacité menées dans ces populations est limité. D'après les examens réalisés par des experts, le VVAI devrait être aussi sûr, immunogène et efficace chez les enfants immunocompétents souffrant d'affections chroniques que chez les enfants en bonne santé. Pour l'instant, les données probantes sont insuffisantes pour recommander le VVAI de préférence au VTI chez les enfants souffrant d'affections chroniques.

Adultes

Adultes en bonne santé âgés de 18 à 59 ans

- Le CCNI recommande d'utiliser le VVAI pour la prévention de la grippe chez les adultes en bonne santé âgés de 18 à 59 ans. (Recommandation du CCNI de catégorie A)
 - › Certaines données probantes montrent que le VTI peut se révéler plus efficace que le VVAI chez les adultes en bonne santé, même si toutes les études disponibles n'arrivent pas à cette même constatation.

Adultes atteints d'affections immunodéprimantes

- Le CCNI déconseille l'utilisation du VVAI chez les sujets atteints d'affections immunodéprimantes. (Recommandation du CCNI de catégorie D)

À quelques exceptions près, les vaccins à virus vivant sont généralement contre-indiqués chez les sujets atteints d'affections immunodéprimantes. Le CCNI conclut que les données probantes sont insuffisantes, sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité, pour recommander l'utilisation du VVAI chez les sujets atteints d'affections immunodéprimantes. Se fondant sur l'opinion d'experts, le CCNI conclut que l'utilisation du VVAI dans cette population est contre-indiquée.

Adultes souffrant d'autres affections chroniques

- À ce stade, le CCNI conclut que les données probantes sont insuffisantes pour recommander le VVAI chez les adultes souffrant d'affections chroniques. (Recommandation du CCNI de catégorie I)
- La meilleure réponse immunitaire possible après un VTI, par comparaison avec le VVAI, chez des adultes en bonne santé, selon certaines études, est à prendre en considération dans le choix du vaccin antigrippal pour les adultes à risque élevé de complications graves.

Travailleurs de la santé soignant des sujets atteints d'affections immunodéprimantes

- Le CCNI recommande d'utiliser le VTI, plutôt que le VVAI, chez les travailleurs de la santé soignant des sujets atteints d'affections immunodéprimantes, à moins que l'intéressé n'accepte que le VVAI. (Recommandation du CCNI de catégorie B)

- Le CCNI recommande qu'un travailleur de la santé, ou un autre soignant, qui dispense des soins à des sujets atteints d'affections immunodéprimantes graves (c.-à-d. sujets hospitalisés et devant recevoir des soins dans un environnement protégé) et qui reçoit le VVAI attende deux semaines après avoir été vacciné avant de continuer de dispenser des soins à ces sujets. (Recommandation du CCNI de catégorie D)

Allergie/hypersensibilité aux œufs

Étant donné le manque de données sur l'allergie aux œufs et le vaccin intranasal FluMist®, le VTI est le produit actuellement recommandé pour les sujets allergiques aux œufs. Il est établi que les concentrations d'ovalbumine dans FluMist® sont très faibles, et une étude évaluant l'utilisation de ce vaccin chez des sujets allergiques aux œufs est en cours. L'utilisation de FluMist® chez les sujets allergiques aux œufs sera réévaluée lorsque d'autres données seront disponibles. Si FluMist® est la seule option envisagée par un sujet allergique aux œufs, une consultation avec un spécialiste compétent en matière d'allergies est recommandée.

I.2 Contexte

En juin 2010, un vaccin antigrippal à virus vivant, atténué et trivalent à administration intranasale (FluMist® AstraZeneca Canada)¹ a été autorisé au Canada. FluMist® est indiqué pour l'immunisation active de sujets âgés de 2 à 59 ans contre la grippe causée par les souches spécifiques du virus de l'influenza contenues dans le vaccin. Le produit a d'abord été approuvé aux États-Unis en 2003 pour vacciner les sujets âgés de 5 à 49 ans, puis, en 2007, son administration a été élargie aux sujets âgés de 2 à 49 ans.

Deux préparations de FluMist® ont été étudiées à l'échelle mondiale : d'abord, une préparation congelée (0,5 ml/dose), ensuite, une préparation réfrigérée (0,2 ml/dose).

¹ FluMist® est décrit dans des études cliniques en anglais utilisant une terminologie et des acronymes différents, comme CAIV-T (VAF-T, vaccin adapté au froid – trivalent), LAIV (VVAI, vaccin à virus vivant atténué) et LAIV-T (VVAI-T, vaccin à virus vivant atténué – trivalent). Dans ce document, FluMist sera appelé VVAI (vaccin à virus vivant atténué contre la grippe), sauf dans les tableaux de données, où nous utiliserons l'équivalent français correspondant à la terminologie des études citées.

Les préparations ont toutes deux été obtenues à partir du même virus maître donneur atténué et adapté au froid et elles étaient conçues pour avoir une activité comparable par dose et avoir une efficacité clinique démontrée également comparable. La préparation de 0,2 ml/dose est celle dont l'utilisation est autorisée au Canada.

La plupart des vaccins contre l'influenza sont administrés par injection et stimulent la production d'anticorps de type IgG (immunoglobuline G). L'administration intranasale stimule directement l'immunité locale (réponse muqueuse comprenant la production d'IgA et réponse immunitaire à médiation cellulaire [RIMC]) et induit une réponse immunitaire systémique (production d'IgG et RIMC)⁽²⁾.

II. Méthodes

Le processus fondé sur des données probantes utilisé par le CCNI pour formuler une déclaration est expliqué en détail dans le document *Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes – Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation, janvier 2009, CCNR* (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/acs-1/index-fra.php>).

Le CCNI a examiné les questions clés de l'analyse documentaire proposées par le Groupe de travail sur l'influenza, y compris des considérations telles que le fardeau de la maladie faisant l'objet d'une prévention et la ou les populations cibles, l'innocuité, l'immunogénicité, l'efficacité potentielle et réelle du vaccin, les calendriers de vaccination et d'autres aspects de la stratégie globale d'immunisation. L'Agence de la santé publique du Canada

III. Épidémiologie

L'examen de l'épidémiologie de l'influenza figure dans la Déclaration du CCNI sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012.

I.3 Aperçu des recommandations relatives à la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012

Pour plus de détails sur l'épidémiologie de l'influenza et les groupes pour lesquels le vaccin est recommandé pour la saison 2011-2012, se reporter à la Déclaration du CCNI sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012 (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-5/index-fra.php>).

(ASPC) a synthétisé les connaissances sous la supervision du Groupe de travail. Ce supplément reflète la littérature publiée en date du mois d'avril 2011. Après une évaluation critique de différentes études, des tableaux récapitulatifs indiquant la qualité des données probantes en fonction de la hiérarchie méthodologique du CCNI ont été préparés (tableau 9) et des recommandations relatives à l'utilisation des vaccins ont été élaborées. La présidente du Groupe de travail (D^{re} Nadine Sicard) a présenté au CCNI les données probantes et les recommandations proposées les 1^{er} et 2 juin 2011. Après un examen approfondi des données probantes et après consultation à la réunion du CCNI des 1^{er} et 2 juin 2011, le comité s'est prononcé sur certaines recommandations. Les considérations pertinentes, la justification des décisions mêmes et les lacunes dans les connaissances sont exposées dans le texte.

IV. Vaccin

IV.1 Préparation(s) autorisée(s) pour une utilisation au Canada (description, composition)

FluMist® (vaccin antigrippal [à virus vivant, atténué]) est un liquide incolore à jaune pâle, limpide à légèrement trouble. Il s'agit d'un vaccin à virus vivant, trivalent, administré par un professionnel de la santé par vaporisation intranasale. Chaque dose de 0,2 ml contient $10^{6,5-7,5}$ UFF² (unités de foyers fluorescents) de virus vivants atténués et réassortis de chacune des trois souches de virus de l'influenza : virus de l'influenza de type A (H1N1), virus de l'influenza de type A (H3N2) et virus de l'influenza de type B.

Le VVAI est indiqué pour l'immunisation active de personnes âgées de 2 à 59 ans contre deux souches de l'influenza A et une souche de l'influenza B contenues dans le vaccin pour cette saison grippale. Les types d'antigènes viraux contenus dans le VVAI sont conformes aux exigences actuelles pour l'hémisphère Nord énoncées par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). La revaccination annuelle par un vaccin antigrippal est recommandée parce que l'immunité diminue avec le temps et que les souches de virus de l'influenza en circulation peuvent varier d'une année à l'autre.

Les ingrédients non médicinaux contenus dans chaque dose de 0,2 ml sont les suivants : saccharose, hydrogénophosphate de dipotassium, dihydrogénophosphate de potassium, hydrolysate de gélatine (porcine, de type A), chlorhydrate d'arginine, glutamate monosodique, gentamicine (résidu en quantité infime). Voir la notice pour connaître les quantités précises de chaque ingrédient. FluMist® ne contient aucun agent de conservation (p. ex. thimérosal). Le vaporisateur nasal ne contient pas de latex.

Les VVAI sont produits dans des œufs embryonnés exempts d'organismes pathogènes spécifiques (EOPS). Lorsque l'OMS recommande une nouvelle souche pour le vaccin contre l'influenza saisonnière, une nouvelle souche mère (utilisée pour inoculer les œufs EOPS) est créée par génétique inverse. Au cours de ce processus, les gènes H (hémagglutinine) et

NA (neuraminidase) de la nouvelle souche sont réassortis avec une souche appropriée du virus maître donneur. Ces souches de virus maître donneur ont été auparavant adaptées au froid par des passages successifs dans des cultures tissulaires à des températures de plus en plus basses. Pendant ce processus, les virus acquièrent de multiples mutations dans des segments de gènes protéiques internes, ce qui donne des virus qui sont a) *adaptés au froid (ca)* – les souches peuvent se répliquer efficacement à 25 °C, °température qui entrave la réplication de nombreux virus grippaux de type sauvage –; b) *thermosensibles (ts)* – la réplication est entravée à 37 °C (souches de type B) ou à 39 °C (souches de type A), températures auxquelles de nombreux virus de l'influenza de type sauvage croissent efficacement; et c) *atténués (att)* – les souches ne produisent pas de syndrome grippal classique. L'effet cumulatif des mutations associées aux phénotypes *ca*, *ts*, et *att* font en sorte que les virus vaccinaux atténués se répliquent dans les cellules épithéliales ciliées de la muqueuse nasopharyngienne, sans réplication ou presque dans les poumons en raison de la température plus élevée dans les voies respiratoires inférieures. Ces propriétés biologiques permettent au vaccin de susciter une réponse immunitaire protectrice (par la présence d'anticorps de type IgA au niveau des muqueuses, d'anticorps de type IgG dans le sérum et par l'immunité à médiation cellulaire) sans causer de maladie clinique.

IV.2 Stabilité des virus vivants atténués

Les virus isolés chez des sujets vaccinés présentent une stabilité génétique par maintien des phénotypes atténués. Dans une étude, des échantillons ont été prélevés dans la gorge et le nez de 17 participants à l'étude pendant deux semaines après la vaccination⁽³⁾. Des isolats de virus ont été analysés au moyen de multiples techniques génétiques. Tous les isolats avaient conservé le génotype du VVAI après réplication dans l'hôte humain, et tous avaient conservé les phénotypes adaptés au froid et thermosensibles. Une étude menée dans des garderies montre qu'il se produit des changements génétiques limités dans les souches de VVAI après la réplication dans les sujets vaccinés⁽⁴⁾.

² La concentration peut changer selon la sélection des souches grippales contenues pour la saison en question, mais elle restera toujours dans les limites de la spécification de $10^{6,5-7,5}$ UFF.

IV.3 Efficacité

Le VVAI a été administré à plus de 30 000 personnes dans le cadre d'études cliniques contrôlées pluriannuelles, menées dans différentes régions en utilisant différentes souches vaccinales. De nombreuses études cliniques ont évalué le paramètre primaire d'efficacité de l'incidence de l'influenza confirmée par culture par comparaison avec un placebo ou un vaccin antigrippal injectable (couramment appelé VTI ou vaccin trivalent inactivé) contre des souches correspondant ou non au virus de l'influenza en circulation cette saison. Le terme « efficacité absolue » renvoie à des comparaisons entre le VVAI et un placebo. Le terme « efficacité relative » est utilisé lorsque l'on compare le VVAI et le VTI. Comme les données probantes montrent une variabilité dans l'efficacité chez les enfants et les adultes, cette section aborde séparément ces deux groupes.

IV.3.1 Efficacité absolue chez les enfants âgés de 2 à 17 ans (comparaison avec le placebo)

Plusieurs études contrôlées par placebo (VVAI contre placebo) et par VTI (VVAI c. VTI) ont été menées sur plus de 20 000 enfants en bonne santé et asthmatiques durant sept saisons grippales afin de déterminer l'efficacité absolue et l'efficacité relative contre la grippe et ses complications. La première section ci-dessous décrit six études randomisées contrôlées par placebo et trois études communautaires non randomisées analysées afin de déterminer l'efficacité absolue du vaccin. La section suivante consacrée à l'efficacité relative du vaccin décrit trois études contrôlées par VTI mesurant l'efficacité relative du VVAI en comparaison de celle du VTI.

Dans leur essai pivot randomisé contrôlé par placebo mené sur deux ans (1996 et 1997), Belshe *et coll.* ont démontré que le VVAI était très efficace chez les jeunes enfants âgés de 15 à 71 mois contre les souches en circulation correspondant à celles du vaccin⁽⁵⁾ et aussi contre d'autres souches chez les enfants qui revenaient pour une dose de rappel la saison suivante⁽⁶⁾. Globalement, le vaccin était efficace à 92 % dans la prévention de l'influenza confirmée par culture (IC à 95 % : 88, 94) et il présentait des propriétés de protection croisée contre une souche variant la deuxième année. La première année de l'étude et après deux doses de VVAI, l'efficacité était de 96 % (IC à 95 % : 90, 99) contre le virus A (H3N2) et de 91 % (IC à 95 % : 78, 96) contre les

virus de l'influenza de type B. Même après une seule dose, l'efficacité était démontrée (IC à 89 % : 65, 96) contre les virus A (H3N2) et B présentant une correspondance sur le plan antigénique, mais la protection augmentait après l'administration des deux doses (94 %, IC à 95 % : 88, 97). L'efficacité a également été démontrée contre une souche non apparentée pendant la deuxième année lorsque l'épidémie d'influenza était due dans une large mesure à la souche A/Sydney/5/97, variant qui n'entraînait pas dans le vaccin. Cette souche a causé 66 des 71 cas de grippe au total dans la population étudiée, les autres cas étant associés à une souche apparentée à A/Wuhan/359/95 ou à une souche de l'influenza de type B (toutes deux contenues dans le vaccin). Cette année-là, le vaccin a été efficace à 100 % contre les souches correspondant à celles du vaccin A/H3N2 : IC à 95 % : 54, 100) (B : IC à 95 % : 79,100) et efficace à 86 % contre la souche non contenue dans le vaccin (IC à 95 % : 77, 93).

Deux autres études pluriannuelles, randomisées et contrôlées par placebo menées par Tam *et coll.* et Vesikari *et coll.* sur deux saisons (2000 à 2002) concluent également que le VVAI est efficace chez les enfants vaccinés et revaccinés dans la prévention de l'influenza confirmée par culture causée par des souches présentant une correspondance antigénique. La première étude par Tam *et coll.* a été menée dans huit pays asiatiques sur des enfants en bonne santé âgés de 12 à 35 mois (efficacité globale du vaccin la première année 73 %, IC à 95 % : 62, 80; efficacité globale la deuxième année 84 %, IC à 95 % : 70, 92)⁽⁷⁾. La deuxième étude de Vesikari *et coll.*, menée dans cinq pays européens, portait sur des enfants en bonne santé âgés de 6 à 35 mois qui fréquentaient une garderie (efficacité globale du vaccin la première année 85 %, IC à 95 % : 74, 92; efficacité globale la deuxième année 89 %, IC à 95 % : 82, 93)⁽⁸⁾. Dans l'étude de Tam *et coll.*, le nombre de cas attribuables à des souches A (H1N1) ou B était insuffisant pour établir la signification statistique, mais l'efficacité contre ces souches a été déterminée par la suite par Gaglani *et coll.* et Halloran *et coll.*, qui ont évalué la diminution du nombre de cas de maladie respiratoire aiguë ayant nécessité une intervention médicale (MRAIM) par rapport à une souche A (H1N1) et B résultant d'une dérive antigénique⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾. Dans l'étude de Vesikari *et coll.*, lorsque le vaccin correspondait bien aux souches en circulation, l'efficacité contre les souches A (H1N1) était de 91,8 % (IC à 95 % : 80,8, 97,1) la première

année et de 90,0 % (IC à 95 % : 56,3, 98,9) la deuxième année. L'efficacité contre les souches de l'influenza de type B était de 72,6 % (IC à 95 % : 38,6, 88,9) la première année et de 81,7 % (IC à 95 % : 53,7, 91,9) la deuxième année. L'efficacité contre la souche A (H3N2) n'a pas été évaluée la première année, mais la deuxième année, il s'agissait de la souche prédominante en circulation, et l'efficacité était de 90,3 % (IC à 95 % : 82,9, 94,9).

De même, Bracco Neto *et coll.* ont mené une étude en Afrique du Sud, au Brésil et en Argentine pendant les saisons grippales 2001 et 2002, sur des enfants en bonne santé âgés de 6 à < 36 mois n'ayant jamais reçu le vaccin, et ils ont constaté une réduction de l'influenza confirmée par culture causée par des souches correspondant ou non à celles du vaccin⁽¹¹⁾. La première année, l'efficacité du vaccin par rapport au placebo chez les enfants recevant une ou deux doses de VVAI était de 57,7 % (IC à 95 % : 44,7, 67,9) et 73,5 % (IC à 95 % : 63,6, 81,0) respectivement, contre des souches correspondant à celles du vaccin. La deuxième année, l'efficacité absolue d'une seule dose de VVAI était de 65,2 (IC à 95 % : 31,2, 82,8) et de 73,6 % (IC à 95 % : 33,3, 91,2) respectivement, chez les sujets ayant reçu une ou deux doses de VVAI la première année. L'efficacité la deuxième année chez les sujets ayant reçu deux doses de VVAI la première année et un placebo la deuxième année était de 57 % (IC à 95 % : 6,1, 81,7) contre des souches antigéniquement semblables en comparaison de ceux qui avaient reçu le placebo les deux années. L'efficacité était de 35,3 % (IC à 95 % : -0,3, 58,7) et de 20,4 % contre toute souche contractée dans la collectivité et contre des souches de l'influenza de type B antigéniquement différentes, respectivement. De plus, lorsque les groupes qui avaient reçu un placebo la première année et une dose de VVAI ou un placebo la deuxième étaient comparés, l'efficacité d'une seule dose de VVAI s'établissait à 60,3 % contre les souches correspondant à celles du vaccin, à 59,4 % (IC à 95 % : 32,3, 76,4) contre toute souche circulant dans la collectivité et à 54,9 % (IC à 95 % : 16,6, 76,6) contre des souches de type B ne correspondant pas à celle du vaccin.

En 2002-2003, Lum *et coll.* ont examiné l'innocuité et l'efficacité du VVAI administré au même moment que le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO) à 1 150 enfants en bonne santé âgés de 11 à 24 mois en Europe et en Asie⁽¹²⁾. Le profil d'innocuité de cette

étude est examiné dans la section Effets secondaires de la présente déclaration. L'efficacité globale du vaccin contre un sous-type semblable était de 78,4 % (IC à 95 % : 50,9, 91,3) et de 63,8 % (IC à 95 % : 36,2, 79,8) contre tout sous-type. L'efficacité du VVAI n'était pas compromise par l'administration concomitante d'un autre vaccin vivant (RRO).

L'efficacité absolue du VVAI chez les jeunes enfants mentionnée plus haut a été solidement établie par une méta-analyse de 2009 de Rhorer *et coll.* portant sur l'efficacité contre l'influenza confirmée par culture, en comparaison du placebo, dans des essais cliniques randomisés portant sur 25 000 enfants âgés de 6 à 71 mois⁽¹³⁾. Dans cette analyse, l'efficacité combinée du vaccin la première année (par rapport au placebo) pour deux doses administrées à de jeunes enfants n'ayant jamais reçu le vaccin était de 77 % ($p < 0,001$) contre les souches correspondant à celles du vaccin et de 72 % ($p < 0,001$) contre les souches sans égard à la correspondance antigénique dans la population traitée selon le protocole (pp). On a observé que l'efficacité variait selon la souche : l'efficacité du vaccin par rapport au placebo après deux doses était de 85 % (IC à 95 % : 78, 90), de 76 % (IC à 95 % : 70, 81) et de 73 % (IC à 95 % : 63, 80) contre les souches A (H1N1), A (H3N2) et B antigéniquement semblables, respectivement. En résumé, le VVAI présente une forte efficacité vaccinale chez les enfants dans tous les groupes d'âge comparativement au placebo, sans égard au sous-type en circulation.

Rhorer *et coll.* ont également examiné quatre études pluriannuelles contrôlées par placebo afin de déterminer l'efficacité combinée de la revaccination la deuxième saison. Si l'on prend les résultats regroupés des quatre essais [Belshe⁽⁵⁾⁽⁶⁾, Tam⁽⁷⁾, Vesikari⁽⁸⁾ et Bracco Neto *et coll.*⁽¹¹⁾], l'efficacité du VVAI après la revaccination la deuxième saison allait de 74 % à 100 % pour les souches correspondant à celles du vaccin et de 47 % à 87 % pour toutes les souches sans égard à la correspondance antigénique. L'efficacité contre les souches correspondant aux souches vaccinales après la revaccination la deuxième année était soit la même soit plus grande que l'efficacité après la primo-vaccination (première saison). Dans deux études, deux doses de VVAI la première année étaient associées à une certaine protection persistant pendant une deuxième saison sans revaccination. Les taux d'efficacité la deuxième année allaient de 44,8 % (IC

à 95 % : 18,2, 62,9) lorsqu'une des souches en circulation n'était pas contenue dans le vaccin les deux saisons⁽⁷⁾ à 57,0 % (IC à 95 % : 6,1, 81,7) quand le vaccin contenait les souches en circulation les deux saisons⁽¹¹⁾. Quoi qu'il en soit, la vaccination annuelle est recommandée parce que la protection est moindre la deuxième année après la vaccination et que les souches grippales en circulation peuvent changer d'une année à l'autre.

Les études ci-dessus mesurent la fréquence de l'influenza confirmée par culture afin d'évaluer l'efficacité du vaccin chez les enfants. Dans les études communautaires non randomisées, d'autres mesures de l'efficacité des vaccins ont été évaluées. Gaglani *et coll.*⁽⁹⁾ ont étudié des enfants en bonne santé âgés de 18 mois à 18 ans sur trois saisons grippales (de 1998 à 2001) au Texas (É.-U.) L'étude mesurait l'efficacité *directe* du VVAI contre les infections par les virus de l'influenza A (H1N1) et B en comparant les taux de maladie respiratoire aiguë ayant nécessité une intervention médicale (MRAIM) chez les sujets vaccinés (VVAI) et des sujets non vaccinés d'âge admissible dans les collectivités visées par l'intervention. En tout, 9 765 enfants âgés de un an et demi à 18 ans sur 19 700 ont reçu une seule dose de VVAI pendant l'étude. L'efficacité *totale* du VVAI était également mesurée en comparant les taux de MRAIM chez les sujets vaccinés et les taux parmi les sujets non vaccinés dans des collectivités témoins où le VVAI n'était pas offert. Chez les sujets qui ont reçu le VVAI les trois années consécutives jusqu'en 2000-2001 inclusivement, l'efficacité *directe* globale était de 20 % (IC à 95 % : 14, 25) pour ce qui est de la diminution des taux de MRAIM dans les semaines de la saison grippale 2000-2001 avec une épidémie de l'influenza identifiée comme étant attribuable au virus A et B, et de 17 % (IC à 95 % : 9, 27) dans les semaines où seule l'influenza A (H1N1) était prédominante. L'efficacité *totale* était évaluée à 18 % (IC à 95 % : 13, 24) et à 26 % (IC à 95 % : 18, 33) au cours des mêmes périodes respectives.

Dans une étude ultérieure, Halloran *et coll.* ont examiné une des régions texanes étudiées dans Gagani *et coll.* pendant la saison grippale 2003-2004 afin de déterminer l'effet du VVAI contre un variant du virus grippal résultant d'une dérive antigénique chez des enfants âgés de 5 à 18 ans⁽¹⁰⁾. L'efficacité du vaccin VVAI contre les MRAIM était semblable chez les

enfants âgés de 5 à 9 ans (0,31, IC à 95 % : 0,11, 0,47) ainsi que chez les enfants âgés de 10 à 18 ans (0,24, IC à 95 % : 0,03, 0,40). L'efficacité globale du vaccin contre les MRAIM était de 0,26 comparativement aux enfants non vaccinés (IC à 95 % : 0,11, 0,39). Lorsqu'on comparait les données de surveillance relatives à l'influenza confirmée par culture, l'efficacité globale du vaccin était de 0,56 (IC à 95 % : 0,24, 0,84) si l'on utilisait seulement les données relatives aux enfants ayant reçu le VVAI et ceux non vaccinés bénéficiant d'un régime d'assurance-santé, et de 0,56 (IC à 95 % : 0,32, 0,75) pour l'ensemble des enfants. Bien que certains enfants participant à l'étude aient reçu le VTI parce que le VVAI était contre-indiqué, la comparaison directe du VVAI et du VTI dans cette étude doit être interprétée avec prudence, car les groupes VVAI et VTI présentaient des caractéristiques de base différentes (c.-à-d. plus fort pourcentage de sujets dans le groupe VTI atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique [MPOC] et d'autres affections chroniques ou congénitales).

L'essai mené au Texas s'est transformé en un programme essentiellement scolaire visant les enfants âgés de 4 à < 18 ans, et il a été évalué par Glezen *et coll.* pour la saison 2007-2008⁽¹⁴⁾. Les sites d'intervention (écoles avec administration du VVAI) ont été comparés aux sites témoins (écoles sans administration de VVAI) pendant quatre périodes au cours de la saison grippale : avant le lancement du programme de vaccination, après son lancement mais avant le début de l'épidémie d'influenza (début déterminé par les données de surveillance régionales), pendant l'épidémie et après l'épidémie. Les risques relatifs en ce qui concerne les MRAIM étaient de 0,97 (IC à 95 % : 0,95, 1,00), 0,89 (IC à 95 % : 0,86, 0,91), 0,90 (IC à 95 % : 0,88, 0,92) et 0,91 (IC à 95 % : 0,88, 0,93) pour chaque période, respectivement. On a estimé qu'au total, 2 500 consultations médicales avaient été évitées sur les sites d'intervention.

D'autres études utilisant le VVAI dans le cadre d'un programme d'immunisation en milieu scolaire ont également constaté des réductions sur le plan des incidences liées à l'infection attribuable à l'influenza ayant nécessité des soins médicaux⁽¹⁵⁾, les MRAIM⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾ ou des résultats liés au syndrome grippal (SG)⁽¹⁸⁾.

IV.3.2 Efficacité relative du VVAI chez les enfants âgés de 2 à 17 ans (comparaison avec le VTI)

Trois études randomisées de comparaison avec le VTI ont été menées chez plus de 12 000 enfants âgés de 6 mois à 18 ans et toutes montrent que le VVAI présente une efficacité supérieure statistiquement significative par rapport à un vaccin antigrippal trivalent inactivé injectable, contre l'influenza confirmée par culture⁽¹⁹⁾⁻⁽²¹⁾ et les MRAIM⁽¹⁰⁾ causées par des souches virales de type sauvage correspondant sur le plan antigénique avec celles du vaccin, ainsi que contre toutes les souches, sans égard à la correspondance antigénique.

La protection relative fournie par le VVAI et le VTI a d'abord été étudiée dans le cadre de deux essais menés par Ashkenazi *et coll.* et par Fleming *et coll.* en Europe et en Israël pendant la saison grippale 2002-2003⁽²⁰⁾⁽²¹⁾. Ashkenazi *et coll.* ont réparti de façon aléatoire 2 187 enfants âgés de 6 à 71 mois ayant des antécédents d'infections des voies respiratoires (IVR) récurrentes, y compris, mais sans s'y limiter : rhume, otite moyenne aiguë, bronchite, pneumonie et bronchiolite. À partir de cette population, 2 085 ont fait l'objet d'une évaluation de l'efficacité dans la population selon le protocole. Les groupes de traitement étaient bien appariés sur le plan des caractéristiques de base, y compris la proportion d'enfants ayant des antécédents de respiration sifflante dans les 12 mois précédents (34-36 %) ou d'asthme (23 %). Il y a eu une surveillance active de l'influenza pendant la saison grippale et des cultures virales ont été obtenues afin de déterminer l'influenza confirmée par culture. Les auteurs ont constaté qu'il y avait 53 % moins (IC à 95 % : 22, 72) de cas d'influenza confirmée par culture causée par des souches correspondant à celles du vaccin chez les sujets vaccinés par le VVAI que chez ceux vaccinés par le VTI (24/1 050 contre 50/1 035, respectivement). Même si l'étude n'avait pas une puissance suffisante pour évaluer l'efficacité dans tous les groupes d'âge, on a observé des taux plus élevés d'influenza confirmée par culture chez les enfants qui avaient reçu le VTI comparativement au VVAI dans 7 des 11 groupes d'âge évalués. Dans l'évaluation des résultats en matière de santé relatifs aux maladies respiratoires toutes causes confondues (c.-à-d. influenza et autres) effectuée dans l'étude, les sujets ayant reçu le VVAI ont signalé 9 % moins (IC à 95 % : 2, 16) de journées de consultations de dispensateurs de soins de santé et 16 % moins (IC à 95 % : 10, 22) de journées d'école

ou de garderie manquées que les sujets ayant reçu le VTI. On n'a pas observé d'incidence sur la prise de médicaments ou l'antibiothérapie pour des infections des voies respiratoires, les hospitalisations d'une nuit ou la respiration sifflante associée à un syndrome grippal. Une analyse a posteriori⁽²²⁾ a révélé que le VVAI entraînait une diminution de la gravité de la grippe qui survenait en dépit de la vaccination (grippe post-vaccination) comparativement au VTI.

Parallèlement, Fleming *et coll.* ont évalué l'efficacité relative d'une dose unique de VVAI ou de VTI dans le cadre d'un essai randomisé ouvert mené en Europe chez 2 220 enfants âgés de 6 à 17 ans qui avaient reçu un diagnostic clinique préalable d'asthme⁽²¹⁾. Les sujets étaient exclus s'ils étaient atteints d'une maladie chronique grave, si leur fonction immunitaire était affaiblie et s'ils recevaient au moment de l'étude un traitement immunosuppresseur, y compris s'ils prenaient de fortes doses de corticostéroïdes par voie générale (≥ 2 mg/kg par jour ou ≥ 20 mg/jour de prednisolone ou son équivalent). Il est à noter que malgré ces critères d'exclusion, dans chaque groupe de traitement, 69 % des participants ont déclaré prendre des corticostéroïdes en aérosol et 43 % avaient des antécédents de traitement par des corticostéroïdes par voie générale. On a enregistré 35 % moins (IC à 95 % : 4, 56) de cas de grippe attribuables aux souches correspondant à celles du vaccin chez les sujets ayant reçu le VVAI que chez ceux ayant reçu le VTI (46/1 109 contre 70/1 102, respectivement). Dans cette étude, l'efficacité relative du VVAI par rapport au VTI était similaire pour les enfants âgés de 6 à 11 ans et ceux âgés de 12 à 17 ans. Contrairement aux observations d'Ashkenazi *et coll.*, Fleming *et coll.* n'ont constaté aucune différence significative dans les autres mesures des résultats (p. ex. les consultations de dispensateurs de soins de santé, la prise de médicaments et le nombre de jours d'école ou de travail manqués). De plus, aucune différence n'a été observée dans la gravité de la maladie entre les sujets ayant reçu le VVAI ou le VTI qui ont contracté une grippe post-vaccination⁽²²⁾.

En 2004-2005, Belshe *et coll.* ont comparé l'efficacité du VVAI et du VTI dans le cadre d'une étude multinationale randomisée à double insu portant sur 7 852 enfants âgés de 6 à 59 mois⁽¹⁹⁾. Les enfants n'ayant jamais reçu le vaccin ont reçu deux doses de vaccin, tandis que ceux qui avaient déjà été vaccinés en ont reçu une. Les groupes d'étude étaient

bien appariés pour ce qui est des antécédents de vaccination antigrippale (22-23 %), des antécédents de respiration sifflante (21-22 %), de la respiration sifflante récurrente (6-7 %) et de l'asthme (4 %). Le paramètre primaire était l'incidence de l'influenza confirmée par culture, l'analyse étant effectuée dès qu'il y avait présence de fièvre, accompagnée d'au moins un autre symptôme de toux, de mal de gorge ou de rhinorrhée/congestion nasale. Il y a eu 45 % moins (IC à 95 % : 22, 61) de cas de grippe attribuables aux souches correspondant à celles du vaccin chez les sujets vaccinés par le VVAI que chez ceux vaccinés par le VTI (53/3 916 contre 93/3 936, respectivement), et 58 % moins (IC à 95 % : 47, 67) de cas de grippe causés par des souches ne correspondant pas à celles du vaccin (102/3 916 contre 245/3 936, respectivement). L'étude a également fait ressortir une réduction de 51 % des cas d'otite moyenne (IC à 95 % : 22-70 %) et une réduction de 46 % des cas de maladie des voies respiratoires inférieures (IC à 95 % : 4-70 %) pour toutes les souches combinées, indépendamment de la correspondance avec le vaccin⁽²³⁾. Dans une analyse a posteriori de l'efficacité relative du VVAI comparativement au VTI dans tous les groupes d'âge, on a constaté que l'efficacité pour toutes les souches combinées, indépendamment de la correspondance antigénique avec le vaccin, était semblable dans tous les groupes d'âge et se situait entre 42 % et 57 % dans les quatre groupes d'âge évalués⁽²⁴⁾.

Dans leur méta-analyse des études susmentionnées, Rhorer *et coll.* ont examiné également l'efficacité relative de deux doses de VVAI et deux doses de VTI, et il en ressort que les enfants n'ayant jamais reçu le vaccin qui ont reçu le VVAI présentaient 46 % moins de cas de SG causés par des souches correspondant à celles du vaccin⁽¹³⁾. De même, dans les études incluant des enfants plus âgés qui avaient été vaccinés auparavant, ceux qui avaient reçu une dose de VVAI présentaient 35 % moins de cas de SG que ceux qui avaient reçu une dose de VTI. En 2011, Ambrose *et coll.* ont également passé en revue des études comparatives portant sur des enfants âgés de 6 mois à 18 ans et ils ont conclu que chacune des quatre études comparatives examinées (y compris les trois examinées plus haut) montrait que le VVAI protégeait mieux que le VTI⁽²²⁾.

IV.3.3 Protection contre l'otite moyenne aiguë

Comme il est établi que l'influenza est associée à l'otite moyenne aiguë (OMA) chez les enfants, bon nombre des études susmentionnées ont examiné l'impact du VVAI sur l'incidence de l'OMA. Block *et coll.* ont réuni et analysé des données provenant de six études contrôlées par placebo et deux études contrôlées par VTI portant sur des enfants âgés de 6 à 83 mois⁽²⁵⁾. Le paramètre secondaire prédéterminé était l'efficacité contre l'OMA. Sur 24 046 enfants, 47 % étaient âgés de moins de 24 mois, 84 % étaient en bonne santé, 11 % avaient des antécédents de respiration sifflante, 11 % allaient en garderie \geq 12 heures par semaine et 9 % avaient déjà eu une ou deux infections des voies respiratoires (p. ex. rhume, OMA, bronchite, pneumonie et bronchiolite) au cours des 12 mois précédents.

Pour l'analyse groupée des six études contrôlées par placebo, un total de 36 cas d'OMA associés à l'influenza confirmée par culture attribuable à une souche quelconque ont été relevés sur les 8 353 (0,4 %) sujets ayant reçu le VVAI et 165 sur les 5 756 (2,9 %) ayant reçu un placebo. Donc, l'efficacité globale du VVAI contre l'OMA attribuable à l'influenza était de 85 % (IC à 95 % : 78,3, 89,8). Il ressort de l'analyse des données selon l'âge au moment de la vaccination que l'incidence de l'OMA chez les sujets positifs pour l'influenza était similaire chez les enfants âgés de \geq 24 mois (18 %) ayant reçu un placebo et chez ceux âgés de 6 à 23 mois ayant également reçu un placebo (16 %). L'incidence de l'OMA chez les sujets âgés de \geq 24 mois positifs pour l'influenza et ayant reçu le VVAI était de 8 % et elle était de 12 % chez les enfants de 6 à 23 mois. Chez les sujets ayant reçu le VVAI, l'efficacité globale était plus grande contre l'OMA chez les enfants âgés de \geq 24 mois positifs pour l'influenza (91 %) que chez ceux de 6 à 23 mois (78 %).

Dans les deux études contrôlées par VTI examinées par Block *et coll.*, (études de Belshe *et coll.*⁽¹⁹⁾ et d'Ashkenazi *et coll.*⁽²⁰⁾ mentionnées plus haut), 28 cas d'OMA associés à l'influenza confirmée par culture due à une souche de l'influenza quelconque ont été relevés sur 4 966 (0,6 %) sujets ayant reçu le VVAI et 61 cas ont été dénombrés sur 4 971 (1,2 %) sujets ayant reçu le VTI. L'efficacité relative du VVAI par rapport au VTI en ce qui concerne l'OMA associée à l'influenza était de 54,0 % (IC à 95 % : 27,0, 71,7). Comme

dans le cas des études contrôlées par placebo, l'efficacité relative du VVAI par rapport au VTI était plus grande chez les enfants âgés de ≥ 24 mois que chez ceux de 6 à 23 mois (61,7 % contre 47,5 %).

Block *et coll.* ont également vérifié si le VVAI avait un effet quelconque sur l'incidence de l'OMA en plus de la simple prévention de la grippe, et ils ont analysé les taux d'OMA chez les sujets ayant reçu un placebo, le VVAI ou le VTI qui ont développé l'influenza confirmée par culture. Dans les essais contrôlés par placebo, chez les enfants qui ont contracté la grippe malgré la vaccination, une OMA a été diagnostiquée chez 10,3 % des sujets ayant reçu le VVAI et chez 16,8 % de ceux ayant reçu le placebo, ce qui représente une réduction relative de 38,2 % (IC à 95 % : 11,0, 58,2) dans le développement des OMA. La différence était statistiquement significative chez les enfants âgés de ≥ 24 mois, mais pas chez ceux de 6 à 23 mois. Dans les études contrôlées par VTI, chez les enfants qui ont contracté l'influenza post-vaccination, les proportions de sujets ayant reçu le VVAI ou le VTI qui ont développé des OMA étaient similaires mais non statistiquement significatives.

IV.4 Efficacité absolue chez les adultes âgés de 18 à 59 ans (comparaison par placebo)

Les données d'essais cliniques donnent la preuve de l'efficacité potentielle et de l'efficacité réelle du VVAI chez les adultes. Plus de 10 000 adultes ont participé à quatre essais randomisés, comprenant un essai contrôlé par placebo⁽²⁶⁾ et quatre études contrôlées par VTI⁽²⁷⁾⁻⁽³⁰⁾, dont une étude de provocation par un virus de type sauvage⁽³⁰⁾.

Nichol *et coll.* ont réalisé dans 13 centres aux É.-U., pendant la saison grippale 1997-1998, un vaste essai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo, sur l'efficacité du VVAI sur 4 561 adultes âgés de 18 à 64 ans, en bonne santé et ayant un emploi⁽²⁶⁾. Il n'y a pas eu de confirmation de l'influenza en laboratoire pendant cette étude, et la saison a connu un variant de la souche vaccinale A/Wuhan/359/95 résultant d'une dérive antigénique (la souche A/Sydney/05/97 était la souche prédominante en circulation). Une réduction observée de 9,7 % de toute maladie fébrile chez les sujets ayant reçu le VVAI par rapport à ceux ayant reçu un placebo n'était pas statistiquement significative (IC à 95 % : -2,1, 20,7). Cependant, on a observé une réduction importante de

l'incidence des maladies fébriles graves (-18 %; IC à 95 % : 7,4, 28,8) et des maladies fébriles des voies respiratoires supérieures (-23,6 %; IC à 95 % : 12,7, 33,2). La vaccination a également entraîné une diminution importante chez les sujets ayant reçu le VVAI du nombre de jours de maladie, de journées de travail perdues, de journées avec consultations de dispensateurs de soins de santé, et de la prise d'antibiotiques prescrits et de médicaments en vente libre. Cette étude a également montré que le VVAI conférait une protection croisée contre la souche variant, mais comme elle ne comparait pas le VVAI avec le VTI, on ne connaît pas l'importance de cette protection croisée par rapport à celle conférée par le VTI.

IV.4.1 Efficacité relative chez les adultes âgés de 18 à 59 ans (comparaison avec VTI)

À la différence des études chez les enfants, la plupart des études comparatives sur des sujets âgés de 18 à 59 ans ont conclu que le VVAI et le VTI étaient tout aussi efficaces⁽²⁷⁾ ⁽³⁰⁾⁻⁽³²⁾ ou que le VTI était plus efficace⁽²⁸⁾. Une étude a conclu que le VVAI était un peu plus efficace dans une cohorte d'adultes n'ayant jamais reçu le vaccin (aucune vaccination antigrippale antérieure)⁽²⁹⁾. Une des raisons possibles de cette différence entre les enfants et les adultes est peut-être le fait que les adultes ont généralement une immunité préexistante qui peut influencer sur la réponse à un vaccin à virus vivant. Par comparaison, les enfants, qui en général n'ont jamais contracté la grippe, auront une réponse immunitaire plus robuste.

La principale limite de l'analyse actuelle chez les adultes âgés de 18 à 59 ans tient au fait qu'un petit nombre d'études prospectives randomisées ont été menées dans ce groupe d'âge, et que par conséquent l'on dispose de moins de données et que les résultats sont plus variables en comparaison des études portant sur les enfants.

Une des premières études randomisées contrôlées par placebo visant à déterminer la protection relative est celle d'Edwards *et coll.* réalisée sur cinq ans (1985-1989) auprès de 5 201 sujets (n = 809 âgés de moins de 15 ans) dans sept villes des É.-U.⁽²⁷⁾ En ce qui concerne l'influenza A (H1N1), il n'y avait pas de différences statistiquement significatives sur le plan de l'efficacité entre le VVAI et le VTI (85 % contre 76%, respectivement), indépendamment de la définition de la maladie. En général, les taux d'efficacité relative

étaient plus élevés lorsque le vaccin correspondait mieux aux souches en circulation que dans le cas inverse. Dans le cas de l'influenza A (H3N2), aucune différence importante n'a été relevée entre le VVAI et le VTI pour ce qui est de la prévention de l'influenza confirmée par culture, mais le VTI était plus efficace que le VVAI (73 % contre 32 %, respectivement) dans la prévention de la séroconversion pour la souche H3N2. Les taux d'efficacité contre l'influenza A (H3N2) ne différaient pas d'une année à l'autre.

Treanor *et coll.* ont mené pendant la saison grippale 1995-1996 une étude de comparaison avec le VTI qui comprenait une provocation par un virus de type sauvage chez 103 adultes volontaires âgés de 18 à 45 ans⁽³⁰⁾. L'étude a évalué la protection contre l'influenza « documentée », définie comme étant une excrétion virale (évaluée tous les jours pendant sept jours après la provocation) et/ou une augmentation par un facteur de ≥ 4 du titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) (28 jours après la provocation) en présence de symptômes respiratoires. Les sujets ayant des titres d'anticorps sériques IH de base $\leq 1:8$ par rapport aux souches vaccinales ont été randomisés afin de recevoir le VVAI, le VTI ou un placebo et ont été provoqués par voie intranasale avec un virus de type sauvage analogue à la souche vaccinale (A (H1N1), A (H3N2) ou B) environ 28 jours plus tard. L'influenza confirmée par culture est apparue chez 45 % (14/31) des sujets ayant reçu un placebo après la provocation avec le virus de type sauvage, contre 6,9 % (2/29) et 12,5 % (4/32) de ceux qui avaient reçu le VVAI ou le VTI, respectivement ($p = 0,001$ pour le VVAI par opposition au placebo; $p = 0,006$ pour le VTI par opposition au placebo; $p = 0,67$ pour le VVAI par opposition au VTI). L'efficacité protectrice était de 85 % (IC à 95 % : 28, 100) pour le VVAI et de 71 % (IC à 95 % : 2, 97) pour le VTI. On a observé une tendance à une diminution de la gravité de la maladie chez les sujets ayant reçu le VVAI par rapport à ceux ayant reçu le VTI, ainsi que dans les deux groupes vaccinés par rapport aux sujets ayant reçu un placebo. Le VVAI et le VTI ont démontré une efficacité statistiquement significative contre l'influenza documentée en laboratoire par rapport au placebo.

Monto *et coll.* et Ohmit *et coll.* ont évalué un essai sur le terrain randomisé, confirmé par culture, mené pendant trois saisons grippales chez des adultes en bonne santé âgés de 18 à 49 ans (2004-2008). Monto *et coll.* se sont intéressés à la saison 2007-2008 et ont démontré que le VTI était plus

efficace que le VVAI avec une différence statistiquement significative⁽²⁸⁾. L'efficacité absolue du VVAI était évaluée comme allant de 36 % à 51 %, contre 68 % à 73 % pour le VTI. Chez les sujets ayant reçu le VTI, on a enregistré une réduction de 50 % (IC à 95 % : 20, 69) de l'influenza confirmée par culture ou identifiée par PCR par rapport à la cohorte vaccinée avec le VVAI. Ohmit *et coll.* ont étudié l'efficacité des vaccins dans le même essai au cours de deux saisons grippales. En 2004-2005, selon que l'on avait utilisé la culture, la PCR ou les deux pour détecter l'influenza, l'efficacité observée allait de 48 % à 57 % pour le VVAI et de 74 % à 77 % pour le VTI, et la différence entre le VTI et le VVAI n'était pas statistiquement significative⁽³¹⁾. En 2005-2006, Ohmit *et coll.* ont remarqué que le taux d'attaque de l'influenza observé dans le groupe ayant reçu un placebo était nettement inférieur à celui de l'année précédente (1,8 % contre 7,8 %, respectivement), ce qui conférerait à l'étude une puissance insuffisante pour déterminer l'efficacité des vaccins⁽³²⁾. L'efficacité absolue allait de 8 % (IC à 95 % : -194, 67) à 61 % (IC à 95 % : -48, 89) pour le VVAI et de 16 % (IC à 95 % : -171, 70) à 23 % (IC à 95 % : -153, 73) pour le VTI, et cette efficacité était statistiquement similaire. Aucune analyse de la gravité des cas post-vaccination n'a été rapportée pour aucune des saisons étudiées.

Wang *et coll.* ont réalisé aux États-Unis une vaste étude de cohorte rétrospective pluriannuelle portant sur plus de trois millions de membres des forces armées en service actif et en bonne santé, âgés de 17 à 49 ans, qui avaient été vaccinés par le VVAI ou le VTI en 2004-2005, 2005-2006 ou 2006-2007⁽²⁹⁾. Les femmes enceintes étaient exclues de l'étude. Le principal résultat était la première consultation médicale donnant lieu à un code de diagnostic (code de la CIM-9) associé à une pneumonie ou une grippe. C'est dans les groupes non immunisés que le taux d'incidence des soins de santé et d'hospitalisation pour une pneumonie était le plus élevé et il était plus faible dans la cohorte ayant reçu le VTI que dans celle ayant reçu le VVAI, et ce à toutes les saisons. Au cours des trois saisons, l'immunisation par le VTI était associée à des taux d'incidence de soins de santé pour une pneumonie ou une grippe inférieurs à ceux de l'immunisation par le VVAI : 8,6 contre 18,3 (2004-2005), 7,8 contre 10,6 (2005-2006) et 8,0 contre 11,1 (2006-2007) pour 1 000 personnes-années (toutes $p < 0,001$). Les cohortes vaccinées pour la toute première fois (aucun

antécédent de vaccination contre l'influenza la saison ou les deux saisons précédentes) et les cohortes non immunisées (aucune vaccination contre l'influenza documentée au cours de la saison en question) ont été appariées sur la cotation de propension déterminée en fonction de l'âge, du sexe, du corps d'armée, des antécédents de soins médicaux et des antécédents vaccinaux. Les taux d'incidence de l'hospitalisation pour pneumonie ou grippe étaient similaires entre les cohortes non immunisées auparavant et les cohortes n'ayant jamais reçu le vaccin, tant pour les sujets ayant reçu le VVAI (9,5 et 9,3/1 000 personnes-années) que pour ceux ayant reçu le VTI (7,4 et 8,2/1 000 personnes-années). Par contraste avec la tendance générale selon laquelle le VTI était plus efficace que le VVAI, cette étude conclut que le VVAI avait un effet similaire à celui du VTI dans la cohorte n'ayant jamais reçu le vaccin (nouvelles rERCues), ce qui corrobore encore des études antérieures démontrant que les enfants et les adultes séropositifs au départ étaient moins nombreux à avoir une réponse sérologique au VVAI que ceux qui étaient séronégatifs⁽³³⁾⁻⁽³⁵⁾.

Les saisons 2005-2006 et 2006-2007 dans l'étude de Wang *et coll.* ont été analysées par la suite par Eick *et coll.*⁽³⁶⁾. Les deux saisons, les non-recrues vaccinées par le VTI ont bénéficié d'une protection contre le SG légèrement supérieure à celle conférée par le VVAI (taux d'incidence normalisé, 1,17 [IC à 95 % : 1,14-1,20] et 1,33 [IC à 95 % : 1,30-1,36], saisons grippales 2005-2006 et 2006-2007, respectivement). Cependant, chez les recrues (qui étaient moins susceptibles d'avoir déjà été vaccinés contre l'influenza, la plupart n'ayant pas plus de 20 ans), le VVAI a conféré une protection significativement supérieure contre le SG par rapport au VTI, avec des taux d'incidence ajustés de SG inférieurs de 22-51 % et de 18-47 % chez les sujets vaccinés par le VVAI par rapport à ceux ayant reçu le VTI pour les saisons 2005-2006 et 2006-2007, respectivement. Cela donne à penser qu'une immunité préexistante joue peut-être un rôle dans l'efficacité du VVAI en ceci qu'il est sans doute plus efficace si l'exposition au virus de l'influenza ou à un vaccin antigrippal a été minimale au cours de la vie.

Dans la même méta-analyse citée dans la section sur l'efficacité relative chez les enfants, Ambrose *et coll.* concluent que la plupart des études comparatives montrent que chez les sujets âgés de 17 à 49 ans, le VVAI et le VTI avaient une efficacité similaire ou que le VTI était plus efficace et que

l'efficacité relative du VVAI et du VTI chez les jeunes adultes variait peut-être en fonction de la population concernée et de la concordance antigénique entre les vaccins et les souches en circulation⁽²²⁾.

IV.5 Immunogénicité

Le VVAI administré par voie intranasale entraîne une réponse immunitaire qui semble imiter celle induite par une infection naturelle par des virus de type sauvage. La résistance à l'infection et à la maladie grippales résulte de l'immunité à la fois muqueuse et systémique. Les propriétés biologiques du VVAI (adapté au froid, thermosensible, atténué) permettent une réponse immunitaire protectrice sans causer de maladie clinique.

Bien que les anticorps sériques sont principalement responsables de la protection des voies respiratoires inférieures et que ce sont les corrélats de la protection contre la maladie les plus couramment mesurés, les anticorps muqueux locaux jouent un rôle essentiel dans la protection des voies respiratoires supérieures et il se peut qu'ils aient un rôle plus important dans la protection globale contre la grippe⁽³⁷⁾. Il se peut aussi qu'ils soient un meilleur indicateur de l'immunogénicité que les anticorps sériques en ce qui concerne le VVAI⁽³⁸⁾. Les études montrent que la présence d'une réponse anticorps IH après l'administration du VVAI laisse présager une protection (voir le tableau 1). Cependant, l'absence de réponse anticorps après l'administration du VVAI n'est pas synonyme d'absence de protection, les études cliniques sur l'efficacité révélant une protection en l'absence d'une réponse anticorps importante⁽²⁷⁾⁽³⁰⁾.

L'immunogénicité du VVAI a été évaluée dans de multiples études portant sur des enfants et des adultes⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁸⁾⁻⁽⁴⁸⁾, y compris des études où le VVAI était administré en même temps que d'autres vaccins à virus vivant⁽¹²⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾. L'immunogénicité a été mesurée en fonction des réponses immunitaires suscitées par le vaccin d'après le taux d'anticorps sériques dirigés contre la protéine d'enveloppe (H) des virus de l'influenza (déterminé par IH). Il a été démontré essentiellement que le VVAI était aussi, voire plus immunogène que le VTI chez les enfants, tandis que le VTI était généralement plus immunogène chez les adultes. On a observé des taux de séroconversion au VVAI plus élevés chez les sujets séronégatifs au départ que chez les sujets séropositifs au départ, tant chez les enfants que chez les adultes. En outre,

la durée de l'immunité induite par le VTI s'est révélée être plus longue dans les populations adultes que dans les populations pédiatriques; les taux d'anticorps sériques induits par le VTI

baissent chez les adultes, mais ils baissent beaucoup moins que chez les enfants⁽⁵¹⁾.

Tableau 1 : Comparaison des réponses anticorps sériques par inhibition de l'hémagglutination et efficacité vaccinale chez les enfants vaccinés par le VVAI contre trois épidémies d'influenza

Saison	Virus vaccinaux	Virus en circulation	Pourcentage d'enfants séronégatifs qui ont subi une séroconversion		Efficacité du vaccin en pourcentage (IC à 95 %)
			A/Wuhan/359/95	A/Sydney	
1996-1997 (Belshe)	A/Wuhan/359/95 (H3N2)	Correspondance étroite	96	-	95 (88, 97)
1996-1997 (Belshe)	B/Harbin/7/94	Correspondance étroite	96	-	91 (78, 96)
1997-1998 (Belshe)	A/Wuhan/359/95 (H3N2)	A/Sydney/5/97 (H3N2)	100	98	86 (77, 93) c. Sydney 100 (54, 100) c. A/Wuhan

L'immunité acquise naturellement contre l'influenza est généralement plus durable et plus large que celle induite par des vaccins inactivés, et elle protège tant contre des souches de l'influenza similaires d'un point de vue antigénique que contre des souches ayant subi une dérive. Le VVAI s'est révélé efficace pendant des saisons où le vaccin ne correspondait pas aux souches en circulation. Certains avancent l'idée que le VVAI déclenche peut-être une activité immunogène analogue à celle induite par une infection naturelle, en raison de l'exposition à des antigènes plus nombreux dans un vaccin à virus vivant que dans un vaccin inactivé⁽⁵²⁾. Il est possible que le VVAI stimule une réponse immunitaire muqueuse à IgA et/ou médiée par les lymphocytes T, ainsi que la production d'anticorps humoraux présentant une réactivité croisée qui peuvent conférer une protection croisée lorsque la correspondance entre les souches vaccinales et les souches grippales épidémiques n'est pas optimale⁽²⁶⁾.

IV.6 Administration des vaccins et calendrier de vaccination

IV.6.1 Schéma posologique

La dose vaccinale recommandée est de 0,2 ml (0,1 ml par narine) chez les sujets âgés de 2 à 59 ans. Dans le cas des enfants âgés de 2 à 8 ans inclusivement qui n'ont jamais été vaccinés auparavant contre l'influenza saisonnière, le schéma posologique recommandé pour l'administration nasale est d'une dose de 0,2 ml (0,1 ml par narine), suivie d'une deuxième dose de 0,2 ml (0,1 ml par narine) administrée quatre semaines plus tard au moins. Pour tous les autres sujets, y compris les enfants de 2 à 8 ans qui ont déjà été vaccinés auparavant contre l'influenza saisonnière, la posologie recommandée est d'une dose de 0,2 ml (0,1 ml par narine).

Si le sujet vacciné éternue immédiatement après l'administration, la dose ne devrait pas être répétée.

Le VVAI devrait être administré selon le schéma posologique suivant :

Groupe d'âge	État vaccinal	Schéma posologique
Enfants* (de 2 à 8 ans)	Jamais vaccinés auparavant contre l'influenza saisonnière	Deux doses (0,2 ml ^a chacune, à quatre semaines d'intervalle au moins)
	Vaccinés auparavant contre l'influenza saisonnière	Dose unique (0,2 ml ^a)
Enfants, adolescents et adultes de 9 à 59 ans	Sans objet	Dose unique (0,2 ml ^a)

^a Administrée à raison de 0,1 ml par narine

* Le VVAI n'est pas recommandé chez les sujets âgés de moins de 2 ans en raison du risque accru de respiration sifflante (voir Effets secondaires).

IV.6.2 Voie d'administration

Le VVAI est administré par un professionnel de la santé par voie intranasale. Chaque vaporisateur en verre prérempli contient une seule dose VVAI à administrer par moitié environ dans chaque narine. Un séparateur de dose dans le piston permet de s'assurer que l'on administre 0,1 ml dans chaque narine. Se reporter à la monographie du produit pour les instructions relatives à l'administration. Une fois le VVAI administré, il faut jeter le vaporisateur conformément aux procédures standard d'élimination des déchets médicaux.

IV.7 Conditions de conservation

Le VVAI doit être conservé dans un réfrigérateur à une température de 2° à 8 °C dès réception et jusqu'au moment de l'administration. Le produit doit être utilisé avant la date de péremption figurant sur l'étiquette du vaporisateur. Ne pas congeler⁽¹⁾.

IV.8 Administration simultanée avec d'autres vaccins

Trois études ont évalué la réponse immunitaire et l'innocuité après l'administration concomitante du VVAI avec le vaccin RRO⁽¹²⁾⁽⁴⁹⁾, le vaccin contre la varicelle⁽⁴⁹⁾ et le vaccin antipoliomyélitique oral⁽⁵⁰⁾. Les taux de séroréaction et les MGT pour le vaccin RRO (≥ 96 %) et le vaccin contre la varicelle (≥ 82 %) étaient similaires à ceux de l'administration concomitante de VVAI ou de placebo. Les résultats de ces études montrent que le VVAI peut être administré en toute sécurité en même temps que le vaccin RRO et le vaccin contre la varicelle à de jeunes enfants dans la pratique clinique courante sans réduire l'immunogénicité ou l'innocuité d'aucun des vaccins. S'ils ne sont pas administrés au cours de la même consultation comme les autres vaccins à virus vivant (p. ex. RRO ou varicelle), les deux vaccins vivants devraient être administrés après un intervalle d'au moins quatre semaines.

IV.9 Effets secondaires

Dans les études cliniques, l'innocuité du VVAI a été évaluée chez plus de 28 500 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et chez plus de 4 350 adultes âgés de 18 à 59 ans. La congestion nasale/rhinorrhée était l'effet secondaire le plus fréquemment observé dans les études cliniques à tous les âges⁽¹⁾. Des effets secondaires ont été relevés dans différents groupes d'âge et à différents moments après la vaccination.

IV.9.1 Effets secondaires post commercialisation

Depuis l'autorisation de FluMist® en juin 2010, un petit nombre seulement d'effets secondaires post la commercialisation ont été signalés par le fabricant, et il s'agit principalement d'effets sans gravité, comme des symptômes nasaux avec ou sans plainte ultérieure de « rhume ». Comme les données canadiennes sont limitées pour l'instant, les effets secondaires au médicament post commercialisation observés aux É.-U. seront présentés en détail ici à des fins d'information, car le produit y est autorisé depuis 2003.

Le Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) des É.-U., système de surveillance passive, a analysé les effets indésirables signalés de 2003 à 2005⁽⁵³⁾, ce qui représente plus de 2,5 millions de personnes qui ont reçu le VVAI au cours de cette période. Le tableau 2 présente les réactions relevées au cours de cette évaluation post commercialisation. Comme ces réactions sont signalées sur une base volontaire par une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'en évaluer l'incidence ou d'établir un lien causal avec l'exposition au vaccin.

Tableau 2 : Résumé des effets secondaires signalés dans le VAERS, 2003-2005, après l'administration du VVAI⁽⁵⁴⁾

Principale affection	Tous les effets secondaires signalés : nombre (% de tous les effets signalés associés au VVAI) N = 460	Tous les effets secondaires graves signalés : nombre (% de tous les effets graves signalés associés au VVAI) N = 40
Respiratoire (syndrome grippal, échec vaccinal, rhinite, pharyngite, trachéite, transmission secondaire, sinusite, asthme, pneumonie, autre)	217 (47,2)	15 (37,5)
Constitutionnelle (faiblesse/fatigue, fièvre, mal de tête, étourdissements, arthrite)	67 (14,6)	4 (10,0)
Allergique (anaphylaxie possible, autre)	54 (11,7)	6 (15,0)
Symptômes abdominaux (vomissements, diarrhée)	33 (7,2)	1 (2,5)
Nez, gorge, oreilles (épistaxis, ulcère nasal, rougeur, otite, herpès simplex buccal)	18 (3,9)	0 (0,0)
Oculaire (œdème, hémorragie rétinienne, douleur oculaire)	7 (1,5)	1 (2,5)
Neurologique (syndrome de Guillain-Barré, paralysie de Bell, convulsions fébriles, encéphalomyélite, encéphalite, autre)	10 (2,2)	7 (17,5)
Cardiovasculaire (péricardite, infarctus du myocarde, douleur thoracique/gêne)	10 (2,2)	3 (7,5)
Autre (erreur dans l'administration du vaccin, autre)	44 (9,6)	3 (7,5)

Les données du VAERS pour la période allant d'octobre 2007 à avril 2009 ont fait l'objet d'une analyse de suivi visant à examiner plus particulièrement les effets secondaires signalés chez les enfants âgés de 24 à 59 mois⁽⁵⁵⁾. Après l'administration de plus de 10 millions de doses à des sujets de tous les âges, il y a eu 222 rapports pertinents concernant des enfants et les effets secondaires le plus souvent mentionnés étaient de la fièvre (47 %), des vomissements (28 %) et une rhinite (21 %). Dans six cas, on a signalé une exacerbation de l'asthme chez des enfants asthmatiques et dans huit, une respiration sifflante chez des enfants n'ayant jamais souffert d'asthme. Aucun effet secondaire grave, comme un décès, une anaphylaxie, un syndrome de Guillain-Barré ou une encéphalite, n'a été signalé.

Une évaluation après obtention de l'autorisation du VVAI par MedImmune est presque terminée⁽⁵⁶⁾; elle porte sur les résultats chez des enfants et des adultes âgés de 5 à 49 ans, d'octobre 2003 à mars 2008. On y compare 63 061 sujets uniques qui ont reçu le VVAI à 62 492 sujets qui ont reçu le VTI et 71 949 sujets non vaccinés. Les résultats préliminaires font apparaître 114 effets secondaires graves chez 107 sujets dans les 42 jours suivant la vaccination, y compris un décès. Cinq effets secondaires graves ont été considérés comme potentiellement liés au VVAI, dont trois cas de paralysie de Bell, un cas de crise paroxystique non spécifique et un cas de migraine/sinusite. Il y a eu neuf décès dans les 180 jours qui ont suivi la vaccination par le VVAI, mais ils ont été considérés comme sans lien avec celui-ci (trois décès de

sujets âgés de 9 à 17 ans, six sujets âgés de 18 à 49 ans). Le taux de décès n'était pas considéré comme statistiquement significatif en comparaison des quatre décès survenus dans la cohorte vaccinée par le VTI et des quatre survenus dans la cohorte non vaccinée. L'asthme et la respiration sifflante n'ont pas augmenté statistiquement dans la cohorte vaccinée par le VVAI, et aucune manifestation anaphylactique n'a été signalée dans les 36 heures suivant la vaccination.

IV.9.2 Effets secondaires chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans dans les essais cliniques

Plusieurs études contrôlées par placebo⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽¹¹⁾⁽⁵⁰⁾⁻⁽⁵⁷⁾⁻⁽⁵⁹⁾ et plusieurs études contrôlées par VTI⁽¹⁹⁾⁻⁽²¹⁾ ont été regroupées afin d'évaluer les effets signalés sur demande survenant chez des enfants et des adolescents âgés de 2 à 17 ans. Le tableau 3 présente les effets signalés sur demande qui se sont produits dans les 10 jours suivant l'administration de la première dose du VVAI chez au moins 1 % des sujets vaccinés et compare les taux des études contrôlées par placebo et par VTI. Au total, 7 336 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans ont reçu au moins une dose du VVAI

la première année d'administration dans les études comparatives et ont fourni des données pour l'analyse groupée sur l'innocuité. Dans ces études, les effets signalés sur demande étaient recensés dans les 10 jours suivant la vaccination. Les effets signalés sur demande survenant après la deuxième dose du VVAI étaient similaires à ceux observés après la première dose et ils n'étaient généralement pas aussi fréquents. Ambrose *et coll.* ont tiré des conclusions similaires après leur analyse de la réactogénicité du VVAI pendant la revaccination de la deuxième saison, à savoir que les effets secondaires étaient moindres la deuxième année⁽²²⁾. Les effets secondaires signalés sur demande les plus fréquents observés dans les 10 jours suivants l'administration de la première dose comprenaient une rhinorrhée/congestion nasale, une toux, une perte d'appétit, une irritabilité, des douleurs abdominales, une baisse de l'activité, des maux de tête, des vomissements, des maux de gorge, des douleurs musculaires, des frissons et de la fièvre. Aucune différence n'a été observée dans les effets secondaires après l'administration du VVAI entre les groupes d'âge dans la cohorte des 2 à 17 ans.

Tableau 3 : Résumé des effets signalés sur demande observés dans les 10 jours suivant l'administration de la première dose du VVAI et chez les sujets témoins ayant reçu un placebo ou le VTI; enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans⁽¹⁾

Effet signalé sur demande	Études contrôlées par placebo		Études contrôlées avec VTI	
	VVAI N = 258-3 245 ^a %	Placebo N = 191-1 994 ^a %	VVAI N = 3 931-4 108 ^a %	Vaccin antigrippal injectable N = 3 982-4 118 ^a %
Tout effet signalé sur demande	74,2	69,5	70,4	64,8
Rhinorrhée/congestion nasale	63,7	56,9	56,7	45
Toux	39,9	41,6	33,6	35,6
Perte d'appétit	24,1	21,7	15,9	15,2
Irritabilité	21,2	19,7	13,8	12,5
Douleurs abdominales	14,1	12,3	12,3	11,5
Baisse d'activité ^b	13,8	11,7	13,1	11,8
Maux de tête	13,4	6,5	13,8	12,3
Vomissements	12,3	13,7	6,8	6,9
Mal de gorge	10,1	8,2	11,6	11,2
Douleurs musculaires	8,1	5,2	5,7	6,9
Frissons	6,2	7,8	5,8	5,1
Fièvre				
≥ 38,0 °C	11,2	9,7	9,3	8,6
≥ 38,5 °C	6,0	5,6	5,1	5,1
≥ 39,0 °C	2,5	2,5	2,3	2,4
≥ 39,5 °C	1,1	1,0	0,8	0,9

^a Nombre de sujets évalués pour un effet signalé sur demande précis. L'intervalle tient aux différences dans la collecte de données entre les études groupées, dont les échantillons ne sont pas de même taille.

^b Englobe la baisse d'activité, la fatigue, la faiblesse et un malaise.

IV.9.2.1 Effets secondaires graves (enfants/adolescents)

Jours 0-42

Dans la même analyse groupée de l'innocuité chez les enfants et les adolescents, 0,45 % (129/28 873) de ceux qui avaient reçu le VVAI ont fait état d'au moins un effet secondaire grave (ESG) dans les 42 jours suivant l'administration du vaccin la première année. La majorité de ces effets étaient soit infectieux (0,23 %) soit respiratoires (0,05 %), notamment des cas de gastro-entérite, de pneumonie, d'otite moyenne et d'asthme. Dans les 42 jours suivant l'administration du vaccin dans les études contrôlées par VTI, 0,75% (32/4 245) des sujets ayant reçu le VVAI et 1,01 % (43/4 278) de ceux ayant reçu un vaccin antigrippal injectable ont fait état d'au moins un ESG et dans les études contrôlées par placebo,

0,49 % (52/10 693) des sujets ayant reçu le VVAI et 0,55 % (31/5 677) de ceux ayant reçu un placebo ont fait état d'au moins un ESG.

Jours 0-180

Sur les 2,22 % (182/8 202) de sujets ayant reçu le VVAI et ayant signalé au moins un ESG dans les 180 jours suivant l'administration du vaccin la première année, la majorité ont fait état d'effets infectieux (1,52 %), respiratoires (0,28 %) ou gastro-intestinaux (0,23 %), y compris des cas de pneumonie, de gastroentérite, d'asthme et d'otite moyenne. Dans les 180 jours suivant l'administration du vaccin dans les études contrôlées par VTI, 2,28 % (94/4 130) des sujets ayant reçu un vaccin antigrippal injectable ont fait état d'au moins un ESG et dans les études contrôlées par placebo,

2,91 % (70/2 408) des sujets ayant reçu le VVAI et 2,72 % (42/1 546) de ceux ayant reçu un placebo ont fait état d'au moins un ESG.

IV.9.3 Respiration sifflante

Des études antérieures⁽⁶⁰⁾ ont indiqué une association avec la respiration sifflante chez les jeunes enfants après une vaccination par le VVAI, mais d'autres pas⁽²⁰⁾⁽⁶¹⁾. Un essai pivot multi-centrique sur l'efficacité⁽¹⁹⁾ mené auprès de 7 800 enfants âgés de 6 à 59 mois, en 2004-2005, par Belshe *et coll.* a montré que le pourcentage de sujets faisant état d'une respiration sifflante importante du point de vue médical (RSIM)³ dans les 42 jours suivant la vaccination était similaire d'un groupe à l'autre (3,9 % pour le groupe vacciné par le VVAI contre 3,1 % pour celui vacciné par le VTI). À l'analyse par sous-groupe, cependant, les taux de respiration sifflante étaient statistiquement plus élevés chez les enfants âgés de 6 à 23 mois (5,9 % pour ceux vaccinés par le VVAI contre 3,8 % pour ceux vaccinés avec le VTI) dans la deuxième, la troisième et la quatrième semaine après la vaccination. Chez les sujets âgés de 24 mois et plus ayant reçu le VVAI, le taux de respiration sifflante n'avait pas augmenté (2,1 % pour ceux vaccinés par le VVAI contre 2,5 % pour ceux vaccinés par le VTI).

Chez les enfants de cette étude n'ayant jamais reçu le vaccin, une respiration sifflante après la première dose était plus courante chez ceux vaccinés par le VVAI que chez

ceux vaccinés par le VTI, principalement chez les enfants âgés de 6 à 11 mois. Dans ce groupe d'âge, 12 épisodes de respiration sifflante de plus ont été relevés dans les 42 jours suivant l'administration de la première dose chez les sujets ayant reçu le VVAI (3,8 %) que chez ceux ayant reçu le VTI (2,1 %, $p = 0,076$).

Au total, 18 enfants ont été hospitalisés (11/4 179 [0,3 %] chez ceux ayant reçu le VVAI contre 7/4 173 [0,2 %] chez ceux ayant reçu le VTI) en raison d'un effet secondaire répondant à la définition du protocole de RSIM dans les 42 jours suivant l'administration du vaccin. Les deux tiers (12/18) des enfants étaient âgés de 6 à 23 mois et, parmi eux, neuf [0,5 %] appartenaient au groupe ayant reçu le VVAI et trois [0,2 %] à celui ayant reçu le VTI. Sur les neuf enfants du premier groupe (VVAI), deux avaient des antécédents de respiration sifflante ou d'asthme, un avait eu une infection par le virus respiratoire syncytial (VRS) et deux avaient des antécédents de respiration sifflante ou d'asthme et une infection par le VRS. Sur les trois enfants du deuxième groupe (VTI), un avait eu une infection par le VRS et deux avaient des antécédents de respiration sifflante ou d'asthme et une infection par le VRS, et un avait des antécédents de respiration sifflante ou d'asthme et une infection à mycoplasmes. Ces réactions n'ont abouti à aucun décès et aucun des enfants hospitalisés n'a eu besoin d'une ventilation artificielle ni n'a dû être admis aux soins intensifs. Il n'y avait pas de différence dans la gravité des résultats entre les groupes ayant reçu le VVAI ou le VTI. Le taux d'hospitalisations n'a pas augmenté chez les sujets âgés de ≥ 12 mois ayant reçu le VVAI.

³ RSIM définie comme étant la présence d'une respiration sifflante lors d'un examen physique effectué par un professionnel de la santé, accompagnée d'au moins un des signes de détresse respiratoire suivants : tachypnée, rétractions ou dyspnée; hypoxémie (saturation $O_2 < 95$ %); ou nouvelle prescription pour un traitement quotidien par bronchodilatateur.

Tableau 4 : Comparaison du VVAI et du VTI concernant les hospitalisations et la respiration sifflante importante du point de vue médical⁽¹⁹⁾

Effet secondaire	Groupe d'âge	VVAI	Groupe témoin ayant reçu le VTI ⁱ
Toutes les causes d'hospitalisation ⁱⁱ	6-23 mois (n = 3 967)	4,2 %	3,2 %
	24-59 mois (n = 4 385)	2,1 %	2,5 %
Respiration sifflante ⁱⁱⁱ	6-23 mois (n = 3 967)	5,9 %	3,8 % ^{iv}
	24-59 mois (n = 4 385)	2,1 %	2,5 %

ⁱ Vaccin antigrippal injectable fabriqué par Sanofi Pasteur inc.

ⁱⁱ par randomisation dans les 180 jours suivant la dernière vaccination

ⁱⁱⁱ respiration sifflante nécessitant un traitement bronchodilatateur ou accompagnée de symptômes respiratoires importants, évaluation par randomisation dans les 42 jours suivant la dernière vaccination

^{iv} différence statistiquement significative (IC à 95 % : 7,2-3,38)

IV.9.4 Enfants asthmatiques

En 1976, une petite étude réalisée par Storms *et coll.* chez 20 sujets asthmatiques et 9 sujets témoins âgés de 18 à 57 ans a examiné l'innocuité et l'immunogénicité du VVAI⁽⁶²⁾. Ce vaccin était dérivé des souches A/England/42/72 et A/PR8/34. Chez les sujets présentant un faible titre d'anticorps contre l'influenza de type A, ce titre a quadruplé en réaction au vaccin, alors qu'il n'a pas augmenté chez ceux dont le titre de départ était élevé. Il n'y a pas eu de changements importants dans la fonction pulmonaire et aucun effet secondaire grave n'a été signalé. En 1997, Redding *et coll.* ont également examiné l'innocuité du VVAI chez 48 enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans souffrant d'une forme d'asthme modérée à sévère (mais stable)⁽⁶³⁾. Le changement en pourcentage du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS₁) et du deuxième au cinquième jour par la suite était similaire dans les groupes vaccinés ou ayant reçu un placebo (0,2 % contre 0,4 %, $p = 0,78$). Les groupes étaient similaires quant aux symptômes après la vaccination (réveils nocturnes, prise quotidienne de médicaments de secours) dans les 10 jours et il n'y a eu aucun effet secondaire grave dans aucun des groupes, même si deux sujets du groupe ayant reçu le VVAI ont eu après la vaccination une récurrence de l'asthme, que l'on n'a pas pu associer au vaccin de façon catégorique en raison de la petite taille de l'échantillon. Dans un vaste essai pluriannuel (1998-2002) portant sur plus de 12 000 enfants en bonne santé âgés de un an et demi à 18 ans, on a examiné une cohorte par an (intervalle : 11 % à 18 %) ayant des antécédents de respiration sifflante intermittente afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du

VVAI dans cette population⁽⁶⁴⁾. Cette étude évaluait les taux de maladies respiratoires aiguës nécessitant une intervention médicale (MRAIM), y compris une exacerbation de l'asthme, à plusieurs points de référence (jours 0-14 et 0-42 après administration du VVAI); aucun risque accru de ces maladies, y compris l'exacerbation de l'asthme, n'a été observé. Ce constat était le même chez les sujets ayant reçu une seule dose et chez ceux ayant reçu de deux à quatre doses annuelles consécutives.

Par la suite, Fleming *et coll.* ont comparé le VVAI au TIV chez plus de 2 000 enfants et adolescents ayant un diagnostic clinique d'asthme⁽²¹⁾. Dans cette étude réalisée en 2002-2003, non seulement le VVAI était-il bien toléré, mais il a été établi qu'il avait une efficacité relative supérieure à celle du VTI avec des souches correspondantes (34,7 %) et avec n'importe quelle souche (31,9 %). Comme dans les conclusions de Redding, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes ayant reçu le VVAI et ceux ayant reçu le VTI dans l'incidence de l'exacerbation de l'asthme après la vaccination.

IV.10 Effets secondaires chez les adultes âgés de 18 à 59 ans

Douze études contrôlées par placebo et trois études contrôlées par VTI comprenant plus de 3 300 adultes âgés de ≥ 18 à 59 ans ont été regroupées afin d'évaluer les effets signalés sur demande⁽¹⁾. Le tableau 5 résume les effets signalés sur demande et leurs taux chez au moins 1 % des sujets vaccinés par le VVAI. Dans ces études, les effets signalés sur demande étaient recensés pendant six

jours après la vaccination. Les effets secondaires signalés sur demande dans les six jours suivant l'administration étaient la rhinorrhée/congestion nasale, les maux de tête, le mal de gorge (remarquez que l'incidence des maux de gorge était

plus élevée chez les adultes que chez les enfants), le malaise, les douleurs musculaires, la toux, les frissons, la fièvre, la perte d'appétit, les douleurs abdominales/maux d'estomac et les vomissements.

Tableau 5 : Résumé des effets signalés sur demande observés dans les six jours suivant l'administration du VVAI et chez les sujets témoins ayant reçu un placebo ou le VTI; adultes âgés de 18 à 59 ans⁽¹⁾

Effet signalé sur demande	Études contrôlées par placebo		Études contrôlées par VTI	
	VVAI N = 64 – 3 265 ^a %	Placebo N = 65 – 1 711 ^a %	VVAI N = 10 - 80 ^a %	Vaccin antigrippal injectable N = 11 - 77 ^a %
Tout effet signalé sur demande	69,1	58,9	62,5	58,4
Rhinorrhée/congestion nasale	43,6	26,2	40,0	33,8
Maux de tête	37,5	34,5	25,0	36,4
Mal de gorge	24,7	15,2	15,0	11,7
Malaise ^b	23,8	19,3	11,4	20,5
Douleurs musculaires	15,4	13,7	16,3	18,2
Toux	13,1	10,2	18,8	14,3
Frissons	7,7	5,6	6,3	6,5
Perte d'appétit	5,8	8,9	2,3	9,1
Douleurs abdominales /maux d'estomac	4,7	6,2	0,0	9,1
Vomissements	3,5	3,8	2,3	2,3
Fièvre				
≥ 38,0 °C	0,9	1,2	2,5	0,0
≥ 38,5 °C	0,2	0,4	1,3	0,0
≥ 39,0 °C	0,1	0,0	1,3	0,0

^a Nombre de sujets évalués pour un effet signalé sur demande donné. L'intervalle tient aux différences dans la collecte de données entre les études groupées, dont les échantillons ne sont pas de même taille.

^b Englobe la baisse d'activité, la fatigue, la faiblesse et un malaise

IV.10.1 Effets secondaires graves (adultes âgés de 18 à 59 ans)

Dans l'analyse groupée de l'innocuité portant sur des sujets âgés de 18 à 59 ans, 0,18 % (8/4 376) des sujets exposés au VVAI ont fait état d'au moins un ESG dans les 28 jours suivant l'administration. Deux cas de gastro-entérite ont été signalés. Tous les autres effets signalés concernaient un sujet chacun. Dans les études contrôlées par placebo, 0,18 % (6/3 315) des sujets ayant reçu le VVAI et 0,29 % (5/1 740) des sujets ayant reçu un placebo ont fait état d'au moins un ESG dans les 28 jours suivant l'administration⁽¹⁾.

Deux décès ont été signalés dans les 180 jours suivant l'administration de du VVAI : un dû à un homicide et l'autre à une noyade. De plus, quatre sujets sont décédés dans les 180 jours suivant l'administration concurrente du VVAI et d'un vaccin antigrippal injectable dans le cadre d'une étude qui avait rERCuté des sujets souffrant d'une MPOC stable⁽⁶⁵⁾, deux décès étant imputables à une MPOC, un à une hémorragie gastro-intestinale et un à un infarctus aigu du myocarde. Aucun de ces décès n'a été considéré comme étant lié au VVAI.

IV.11 Populations spéciales

IV.11.1 Adultes âgés de 60 ans et plus

L'utilisation du VVAI chez les adultes âgés de 60 ans et plus n'a pas fait l'objet d'une approbation réglementaire au Canada. Cependant, des données sur son utilisation dans cette population sont publiées et comprises dans cette déclaration parce qu'elles fournissent des indications sur des adultes souffrant d'affections chroniques.

En 2002, Forrest *et coll.* ont comparé directement l'innocuité et l'efficacité du VVAI et du VTI chez plus de 3 000 adultes âgés de 60 ans et plus, en Afrique du Sud. Plus de 90 % des participants ont fait état d'affections sous-jacentes, y compris de maladie cardiovasculaire (64 %), de maladie endocrinienne /métabolique (36 %) et d'affections respiratoires (18 %). L'efficacité relative du VVAI par rapport au VTI était de -49 % (IC à 95 % : -259, 35)⁽⁶⁶⁾. Les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence, car l'incidence de l'influenza était faible pendant cette saison en Afrique du Sud; toutefois, les sujets ayant contracté la grippe

et qui avaient reçu le VVAI ont présenté moins d'état fébrile et de fièvre que ceux qui avaient reçu le VTI.

Dans une étude randomisée contrôlée par placebo réalisée plus tôt (2001), également en Afrique du Sud, De Villiers *et coll.* se sont penchés sur l'efficacité absolue, l'innocuité et l'immunogénicité du VVAI chez 3 242 adultes âgés de 60 ans et plus⁽⁶⁷⁾. Bon nombre des participants présentaient des affections chroniques sous-jacentes (hypertension, cardiopathie, diabète, hypothyroïdie, asthme et MPOC). La réactogénicité était plus élevée chez les sujets vaccinés par le VVAI que chez ceux ayant reçu un placebo dans les 11 jours suivant la vaccination ($p = 0,042$); on a notamment recensé des cas de rhinorrhée/congestion nasale, de toux, de maux de gorge, de maux de tête, de douleurs musculaires, de fatigue et de perte d'appétit. Cependant, c'était la première étude dans ce groupe d'âge à démontrer l'efficacité du VVAI contre l'influenza confirmée par culture. L'efficacité globale contre des souches correspondant à celles du vaccin était de 42,3 % (IC à 95 % : 21,6, 57,8). Une analyse a posteriori chez des sujets âgés de 60 à moins de 70 ans arrivait à des taux de 41,8 % et -22,7 % contre la souche A (H3N2) et l'influenza de type B, respectivement, et de 65,7 % et 9,9 %, respectivement, pour les sujets âgés de 70 ans et plus.

En 2008-2009, Gorse *et coll.*⁽⁶⁵⁾ ont étudié 2 215 anciens combattants âgés de 50 ans et plus souffrant d'une MPOC et ont conclu que l'efficacité relative du VTI + VVAI comparée à celle du VTI + placebo dans la prévention de l'influenza documentée en laboratoire était de 16 %, avec des intervalles de confiance chevauchant zéro (IC à 95 % : -22, 43) quelle que soit la souche grippale. Bien que cette étude n'ait pas démontré l'efficacité du VVAI contre l'influenza confirmée en laboratoire, les sujets qui ont reçu le VTI et le VVAI ont obtenu un meilleur indice de gravité des maladies pulmonaires chroniques.

L'efficacité du VVAI administré simultanément avec le VTI a également été étudiée chez des personnes âgées⁽⁶⁸⁾. Treanor *et coll.* ont réparti de manière aléatoire 523 résidents d'une maison de soins infirmiers à qui l'on a administré sur trois ans le VTI + un placebo intranasal ou le VTI + un VVAI monovalent à souche A (H3N2) (1987-1989). L'efficacité relative du point de vue de la protection conférée aux

sujets par le VTI + le VVAI, en comparaison du VTI + un placebo, contre l'influenza A confirmée en laboratoire était de 61 % (IC à 95 % : 18, 82). En 1997, Jackson *et coll.* ont également mené une étude portant sur l'administration concomitante du VTI et du VVAI ou du VTI et d'un placebo à 200 sujets âgés de 65 ans et plus afin d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité du VVAI chez des sujets présentant au moins un facteur de risque additionnel de morbidité grippale (maladies cardiovasculaires ou pulmonaires chroniques ou diabète sucré). L'innocuité et la tolérabilité du VVAI plus le VTI après la vaccination étaient similaires à celles du placebo plus le VTI, à l'exception d'une plus grande incidence des maux de gorge, ce qui a également été constaté dans des études chez de plus jeunes adultes⁽⁶⁹⁾. Aucun autre symptôme de réactogénicité n'était statistiquement associé à l'administration du VVAI. Ces études montrent l'existence probable d'avantages supplémentaires du point de vue de la protection contre l'influenza de type A lorsque le VVAI est combiné au VTI chez les personnes âgées. Malgré l'échantillon relativement petit, ces constatations montrent la nécessité de réaliser d'autres études sur le VVAI dans ce groupe d'âge.

IV.11.2 Personnes atteintes de maladies chroniques

On dispose de très peu de données sur l'utilisation du VVAI chez des enfants et de jeunes adultes atteints de maladies chroniques sous-jacentes. Bien que l'innocuité chez les enfants âgés de deux ans et plus souffrant d'une forme d'asthme légère ou modérée ait été établie, les données sur les enfants atteints d'autres maladies pulmonaires ou de maladies cardiovasculaires, métaboliques ou rénales chroniques sont limitées.

Tennis *et coll.*⁽⁷⁰⁾ ont procédé à une évaluation après commercialisation, plus particulièrement sur la fréquence d'utilisation et l'innocuité du VVAI chez des enfants pour qui le vaccin n'était pas recommandé, c'est-à-dire, d'après la définition de l'Advisory Committee on Immunization Practices, les enfants de moins de 24 mois ou les enfants souffrant d'asthme, de respiration sifflante récurrente ou d'une immunodéficience. Les données provenaient d'une base de données d'un régime d'assurance-maladie

sur les vaccinations entre 2007 et 2009. Les cas de vaccination par le VVAI d'enfants de moins de 24 mois ou d'enfants âgés de 24 à 59 mois asthmatiques ou atteints d'affections immunodéprimantes étaient rares. Cependant, l'immunisation par le VVAI d'enfants âgés de 24 à 59 mois présentant une respiration sifflante était aussi fréquente que dans les populations d'enfants chez qui le vaccin était recommandé. Aucun signal lié à l'innocuité n'a été relevé. Le nombre d'enfants vaccinés était insuffisant pour détecter des effets rares.

Dans les études susmentionnées portant sur des adultes atteints de maladies chroniques sous-jacentes, le profil d'innocuité du VVAI était semblable au profil d'innocuité chez des sujets ne souffrant pas de ces affections. Comme dans la population adulte en bonne santé, l'efficacité relative ou absolue du VVAI chez les personnes âgées souffrant de maladies chroniques reste discutable.

IV.12 Contre-indications et précautions

IV.12.1 Contre-indications

Enfants âgés de moins de 2 ans

Ne pas administrer le VVAI à des enfants âgés de moins de 24 mois à cause du risque accru de respiration sifflante (voir la section IV.9.3).

Hypersensibilité

Le VVAI ne devrait pas être administré à des personnes ayant présenté une réaction anaphylactique à une dose antérieure du vaccin ou qui ont des antécédents d'hypersensibilité (en particulier, de réactions anaphylactiques) aux ingrédients non médicinaux contenus dans le vaccin (voir la section IV.1).

Prise d'aspirine et VVAI

Le VVAI est également contre-indiqué chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans) qui reçoivent un traitement à l'aspirine ou contenant de l'aspirine, en raison de l'association du syndrome de Reye à l'aspirine et à une infection par un virus grippal de type sauvage.

Grossesse

Le VVAI ne devrait pas être administré aux femmes enceintes à cause du manque actuel de données sur son innocuité. Cependant, aucune forme inattendue de complications de la grossesse ou de problèmes chez le fœtus n'a été relevée après l'administration par inadvertance du VVAI à des femmes enceintes. Moro *et coll.* ont procédé à un examen sur 19 ans (1990-2009), dans le Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) des É.-U., de l'incidence signalée d'effets secondaires après l'administration de VTI ou de VVAI à des femmes enceintes⁽⁷¹⁾. Entre le 1^{er} juillet 2003 et le 30 juin 2009, 27 cas de femmes enceintes ayant reçu le VVAI par inadvertance ont été signalés au VAERS. Aucun effet secondaire n'était mentionné dans 16 des 27 cas. Dans sept de ces cas, il y avait eu des réactions systémiques/généralisées, trois avortements spontanés et un effet secondaire grave avec menace d'avortement. Comme il est impossible d'établir un lien de causalité dans les systèmes de surveillance passive tels que le VAERS, les données sont à interpréter avec prudence. L'effet du VVAI sur le développement embryo-fœtal et durant la période précédant le sevrage a été évalué dans des études de toxicité pour le développement des embryons et des fœtus chez des rates et des furets femelles gravides, et aucun effet secondaire sur la gestation, la parturition, la lactation ou le développement embryo-fœtal n'a été observé⁽²⁾. Aucun effet secondaire sur le développement avant le sevrage n'a été observé dans l'étude chez les rats. Aucune malformation fœtale ni autre indication de tératogénèse n'ont été observés. En attendant d'autres données sur l'innocuité du VVAI chez les femmes enceintes, ce produit ne devrait pas être administré à ces sujets.

On ne sait pas si le VVAI est excrété dans le lait humain, mais il n'est pas contre-indiqué pour les femmes qui allaitent.

Asthme

Le VVAI ne devrait pas être administré à des personnes atteintes d'asthme grave (c.-à-d. prenant actuellement des doses élevées de glucocorticostéroïdes par inhalation ou par voie orale ou présentant une respiration sifflante active) ni à ceux dont la respiration sifflante a nécessité une intervention médicale dans les sept jours précédant la vaccination. D'après les résultats des essais réalisés, le VVAI peut être considéré comme efficace et sans danger chez les asthmatiques dont l'état est stable.

Affections immunodéprimantes

À quelques exceptions près, les vaccins à virus vivant sont généralement contre-indiqués chez les personnes atteintes d'affections immunodéprimantes. Le VVAI n'est pas recommandé non plus chez ces personnes, car les données confirmant son innocuité et son efficacité chez des sujets immunodéprimés sont limitées. Les données existantes sur les sujets atteints d'affections immunodéprimantes sont exposées en détail ci-dessous. Les études comprennent une évaluation chez des patients infectés par le VIH et dans une petite cohorte d'enfants atteints du cancer.

L'innocuité du VVAI a d'abord été évaluée chez 57 adultes séropositifs pour le VIH et 54 adultes séronégatifs pour le VIH, âgés de 18 à 58 ans, dans le cadre d'une étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo⁽⁷²⁾. Les participants infectés par le VIH devaient appartenir à la catégorie A1-A2 des CDC, la quantification de l'ARN **plasmatisque du VIH par** réaction en chaîne à la polymérase (PCR) devait être inférieure à 10 000 copies/ml et le nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm³ dans les trois mois précédant la vaccination. Ils devaient aussi suivre un traitement antirétroviral stable si la numération des CD4 était inférieure à 500 cellules/mm³. Dans cette étude, on n'a pas relevé d'effets secondaires graves attribuables au VVAI, et l'excrétion du virus vaccinal chez les sujets séropositifs pour le VIH était comparable à ce qui était observé dans les populations en bonne santé. Aucun effet secondaire sur la charge virale du VIH ou sur la numération des CD4 n'a été relevé après l'administration du VVAI. King *et coll.* ont également évalué l'innocuité du VVAI chez 59 enfants séropositifs pour le VIH relativement asymptomatiques ou légèrement symptomatiques et sur des enfants séronégatifs pour le VIH⁽⁷³⁾. Il n'y avait pas de différence significative entre les taux de réactogénicité et les effets secondaires liés au vaccin après l'administration d'un placebo ou du VVAI dans chaque groupe, et on n'a pas relevé de changements importants dans la moyenne géométrique des concentrations d'ARN du VIH, dans les numérations ou pourcentages des CD4, ni d'excrétion prolongée ou accrue du virus contenu dans le VVAI.

Par la suite, Levin *et coll.*⁽⁷⁴⁾ ont évalué l'innocuité comparative et les réponses anticorps chez 243 enfants séropositifs pour le VIH âgés de 5 à 18 ans suivant un

traitement antirétroviral stable. Les participants ont été stratifiés par statut immunologique et répartis de façon aléatoire pour recevoir le VVAI ou le VTI. Le profil d'innocuité après l'administration du VVAI ou du VTI correspondait étroitement à la tolérabilité de ces vaccins signalée auparavant chez les enfants non infectés par le VIH. Les réponses anticorps IH après la vaccination et l'excrétion du virus contenu dans le VVAI étaient également semblables à celles des enfants non infectés par le VIH, indépendamment de la strate immunologique.

L'efficacité du VVAI dans la prévention du syndrome grippal chez des sujets séropositifs pour le VIH n'a pas été évaluée⁽²⁾.

Halasa *et coll.* ont réalisé une étude multi-centrique randomisée, à double insu, sur le VVAI par rapport au placebo chez des enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de cancer, afin d'évaluer la réactogénicité, les effets secondaires, l'immunogénicité et l'excrétion chez 20 sujets (n = 10 VVAI, 10 placebo)⁽⁷⁵⁾. Dix de ces sujets souffraient d'hémopathie maligne (VVAI, n = 4, placebo n = 6) et 10 étaient porteurs de tumeurs solides (VVAI, n = 6; placebo, n = 4). Le VVAI a entraîné une augmentation de l'incidence de rhinorrhée/la congestion nasale chez tous les sujets ayant reçu le VVAI, mais aucun ESG n'a été observé. Quatre des 10 sujets qui ont reçu le VVAI ont excrété le virus du vaccin, mais pendant pas plus de 7 à 10 jours. L'immunogénicité du VVAI, déterminée par IH et par microneutralisation, s'est révélée modérée (augmentation par un facteur ≥ 4 pour toute souche, 33 % et 44 %, respectivement).

IV.12.2 Précautions

Allergie/hypersensibilité aux œufs

Étant donné le manque de données sur l'allergie aux œufs et le VVAI administré par voie intranasale, le VTI est le produit actuellement recommandé pour les sujets allergiques aux œufs. Il est établi que les concentrations d'ovalbumine dans le VVAI sont très faibles, et une étude évaluant l'utilisation de ce vaccin chez des sujets allergiques aux œufs est en cours. L'utilisation du VVAI chez les sujets allergiques aux œufs sera réévaluée lorsque d'autres données seront disponibles. Si le VVAI est la seule option envisagée par un sujet allergique aux œufs, une consultation avec un spécialiste compétent en matière d'allergies est recommandée.

Neurologie

On ne sait pas s'il existe un lien de causalité entre la vaccination antigrippale et un risque accru de syndrome de Guillain-Barré (SGB) chez des personnes qui ont déjà souffert de ce syndrome pour une cause quelconque. Il semble prudent d'éviter pour l'instant de vacciner de nouveau contre l'influenza les personnes dont on sait qu'elles ont développé un SGB dans les huit semaines suivant la dernière administration d'un vaccin antigrippal.

Interactions médicamenteuses

Malgré l'absence de données sur le syndrome de Reye et le VVAI, il est recommandé, en raison du risque théorique, d'attendre quatre semaines après la vaccination par le VVAI avant de donner des médicaments contenant de l'aspirine aux enfants âgés de moins de 18 ans. Pour les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans qui suivent un traitement à l'aspirine ou contenant de l'aspirine, la vaccination par le VTI est à envisager à la place du VVAI.

Il est également recommandé d'attendre 48 heures après l'arrêt du traitement par des agents antiviraux actifs contre l'influenza (p. ex. oseltamivir et zanamivir) avant d'administrer le VVAI et d'attendre deux semaines après la vaccination par le VVAI avant d'administrer des antiviraux, à moins que cela ne soit indiqué sur le plan médical. Si des agents antiviraux sont administrés dans ce délai (de 48 heures avant à deux semaines après le VVAI) il est recommandé de procéder à une revaccination au moins 48 heures après l'arrêt des antiviraux⁽⁷⁶⁾.

Congestion nasale et maladie

Normalement, les sujets atteints de maladie fébrile aiguë grave ne devraient pas être vaccinés tant que leurs symptômes ne se sont pas atténués. Ceux atteints de maladie fébrile sans gravité (p. ex. infections bénignes des voies respiratoires supérieures) peuvent être vaccinés contre la grippe. Cependant, si une congestion nasale risque d'empêcher la diffusion du vaccin dans la muqueuse nasopharyngée, il vaut mieux attendre la fin de la maladie pour l'administrer ou opter pour le VTI.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation concomitante de corticostéroïdes par voie nasale ou d'autres médicaments à usage intranasal.

Travailleurs de la santé ou autres dispensant des soins à des personnes atteintes d'affections immunodéprimantes graves

Le VTI devrait être utilisé chez les travailleurs de la santé qui dispensent des soins à des sujets atteints d'affections immunodéprimantes, à moins que le VVAI soit le seul produit qu'ils soient prêts à accepter. Si un travailleur de la santé, ou un autre soignant qui dispense des soins à des sujets atteints d'affections immunodéprimantes graves (hospitalisés et recevant des soins en milieu protégé), reçoit le VVAI, il devrait attendre deux semaines après l'administration du vaccin avant de continuer de dispenser des soins à ces sujets.

IV.12.3 Autres considérations

Excrétion/transmission

On observe une relation inversement proportionnelle entre l'âge et l'incidence de l'excrétion du virus vaccinal⁽⁷⁷⁾⁻⁽⁷⁹⁾. Bien qu'il puisse y avoir excrétion du virus vaccinal chez les enfants et les adultes vaccinés par le VVAI⁽⁷²⁾⁻⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁸⁾⁻⁽⁸¹⁾, les sujets plus jeunes sont plus susceptibles d'excréter le virus et à des titres plus élevés que les sujets plus âgés. La fréquence de l'excrétion décroît avec l'âge : 69 %, 44 %, 27 % et 17 % des sujets âgés de 2 à 4 ans, de 5 à 8 ans, de 9 à 17 ans et de 18 à 49 ans ont excrété le virus suivant la vaccination^(77,78). L'excrétion est plutôt rare à 11 jours suivant la vaccination bien que chez les enfants, l'excrétion peut se produire sur une durée moyenne de 7,6 jours⁽⁸⁰⁾.

Les taux maximaux d'excrétion virale se produisent autour de la deuxième journée après la vaccination, mais dans des quantités moindres qu'en cas d'infection par un virus de l'influenza de type sauvage. Talbot *et coll.* ont montré que les titres viraux allaient de 0,4 à 3,0 DICT/ml (dose infectieuse en culture tissulaire) dans les voies respiratoires chez les adultes tandis que les titres médians de virus nécessaires pour une infectiosité vont de 4,9 à 6,4 DICT/ml chez les adultes⁽⁷⁹⁾.

L'excrétion n'est pas synonyme de transmission, mais dans de rares cas, les virus contenus dans le vaccin qui sont excrétés peuvent être transmis de sujets vaccinés à des sujets non vaccinés. Une étude menée dans une garderie finlandaise accueillant 197 enfants âgés de 8 à 36 mois a signalé un cas de transmission d'une souche vaccinale à un sujet qui avait reçu un placebo⁽⁸⁰⁾. Les symptômes mentionnés pour cet enfant étaient similaires à ceux mentionnés dans le groupe de traitement et comprenaient rhinorrhée et congestion nasale, irritabilité et toux. Par modélisation statistique, on a estimé que la probabilité de transmission à un sujet dans un groupe de contacts comprenant un seul sujet vacciné par le VVAI serait de 0,58 % (IC à 95 % : 0, 1,7). Pour les sujets en contact avec deux, trois, quatre ou cinq sujets vaccinés par le VVAI, la probabilité de transmission a été évaluée à 1,16 %, 1,73 %, 2,30 % ou 2,87 %, respectivement. Aucune maladie grave n'a été signalée parmi les sujets non vaccinés infectés par inadvertance par les virus contenus dans le vaccin.

Bien qu'aucune transmission de VVAI dans un établissement de soins n'ait été signalée, les sujets vaccinés devraient être informés du fait que le VVAI est un vaccin à virus vivant atténué et qu'en théorie la transmission à des contacts immunodéprimés est possible. Étant donné que les souches contenues dans le vaccin sont adaptées au froid, qu'elles ne peuvent se répliquer à la température corporelle normale et que l'excrétion virale est assez faible, le risque de transmettre le virus contenu dans le vaccin à un sujet gravement immunodéprimé et de causer une infection grave semble extrêmement faible. Cependant, en raison du risque de transmission théorique, les dispensateurs de soins de santé et les autres personnes en contact étroit avec des patients hospitalisés gravement immunodéprimés qui doivent être soignés dans un milieu protégé devraient éviter le contact avec ces patients pendant au moins deux semaines après la vaccination.

V. Recommandations

À la lumière des données probantes disponibles, le CCNI fait les recommandations suivantes en ce qui concerne l'utilisation du VVAI. Ces recommandations sont à prendre en considération conjointement avec les recommandations existantes du CCNI concernant les personnes pour qui un

vaccin antigrippal est recommandé; une liste détaillée est fournie dans la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012 du CCNI (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-5/index-fra.php>).

Enfants

V.1 Enfants et adolescents en bonne santé âgés de 2 à 17 ans

Enfants en bonne santé âgés de 2 à 17 ans

- À la lumière des données sur l'efficacité potentielle et réelle et sur l'immunogénicité, le CCNI recommande l'utilisation du vaccin à virus vivant atténué (VVAI) contre l'influenza chez les enfants et les adolescents en bonne santé âgés de 2 à 17 ans. Les données disponibles indiquent que le VVAI devrait être utilisé de préférence au vaccin trivalent atténué (VTI) dans cette population; le CCNI reconnaît toutefois que d'autres considérations programmatiques auront une incidence sur la mise en œuvre de cette recommandation dans le cadre des programmes subventionnés par l'État. (Recommandation du CCNI de catégorie A)

Nombre d'études randomisées contrôlées par placebo portant sur des enfants ont montré l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité du VVAI dans la prévention de l'influenza confirmée par culture chez les enfants. Ces études ont évalué la réactogénicité et les effets secondaires du vaccin, et ont démontré que ceux-ci sont minimes. Tout effet réactogène (p. ex. rhinorrhée/congestion nasale; maux de tête, fatigue) ressenti après la première dose de VVAI diminue aux doses suivantes. Dans ces études, l'efficacité du VVAI contre l'influenza confirmée par culture s'est toujours avérée supérieure à celle d'un placebo ou du VTI chez les enfants. Dans une méta-analyse d'études contrôlées par placebo datant de 2009 (portant sur plus de 25 000 enfants), l'efficacité du VVAI chez les enfants n'ayant jamais reçu le vaccin était de 77 % (IC à 95 % : 72, 80) contre l'influenza confirmée par culture pour des sous-types similaires du point de vue antigénique de toutes les souches, et de 72 % (P < 0,001) contre l'influenza confirmée par culture pour les sous-types indépendamment de la similitude antigénique⁽¹³⁾.

La même méta-analyse⁽¹³⁾ a examiné l'efficacité relative du VVAI par rapport au VTI chez les enfants. Toutes les études examinées dans la méta-analyse (portant sur plus de 13 000 enfants) montrent que le risque de contracter la grippe est moindre chez les enfants vaccinés par le VVAI que chez ceux vaccinés par le TIV pour les souches correspondant ou non à celles du vaccin.

Dans les études contrôlées se fondant sur l'efficacité absolue et sur l'efficacité relative du VVAI par rapport au VTI et dans les données relatives à l'innocuité après la commercialisation, le CCNI estime que le VVAI est sûr, efficace et immunogène chez les enfants. La décision d'inclure le VVAI parmi les produits de vaccination antigrippale disponibles pour les enfants âgés de 2 à 17 ans dans le cadre de programmes provinciaux ou territoriaux subventionnés par l'État dépendra de multiples facteurs, comme l'évaluation coûts-avantages et d'autres facteurs programmatiques et opérationnels locaux, tels qu'un coût accru, une durée de conservation plus courte et l'élaboration de stratégies de mise en œuvre. Entre autres facteurs à prendre en considération, l'administration du VVAI est bien accueillie par les enfants et les soignants dans les essais cliniques. Chez les jeunes enfants, l'administration intranasale du vaccin nécessite une coopération minimale ou une immobilisation très brève⁽⁵²⁾. La recherche montre que même une seule dose de VVAI est efficace et offre une protection à des enfants qui ne reçoivent souvent pas la posologie plus optimale de deux doses⁽⁷⁾ ⁽¹¹⁾, point souligné par Jackson *et coll.* dans l'évaluation de l'observation des recommandations de recevoir deux doses pour les vaccins antigrippaux⁽⁸³⁾.

V.2 Enfants atteints d'affections immunodéprimantes

- Le CCNI déconseille l'utilisation du VVAI chez les sujets atteints d'affections immunodéprimantes. (Recommandation du CCNI de catégorie D)

À quelques exceptions près, les vaccins à virus vivant sont généralement contre-indiqués chez les sujets atteints d'affections immunodéprimantes. Le CCNI conclut que les données probantes sont insuffisantes sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité, pour recommander l'utilisation du VVAI chez les sujets atteints d'affections immunodéprimantes. Le VVAI a été administré à environ 170 enfants et adultes présentant une immunodépression légère ou modérée due à une infection par le VIH et à 10 enfants présentant une immunodépression légère ou modérée due à un cancer. Bien que ces études limitées montrent un profil d'innocuité similaire à celui observé chez des sujets en

bonne santé, le CCNI conclut, en se fondant sur l'opinion d'experts, que l'utilisation du VVAI dans cette population est contre-indiquée.

V.3 Enfants asthmatiques

- Le CCNI recommande d'utiliser le VVAI chez les enfants de 24 mois et plus souffrant d'une forme d'asthme non grave et stable. (Recommandation du CCNI de catégorie B)
 - › Le VVAI ne devrait pas être utilisé chez les enfants souffrant d'une forme d'asthme grave (c.-à-d. prenant actuellement des doses élevées de glucocorticostéroïdes par inhalation ou par voie orale ou présentant une respiration sifflante active) ni à ceux dont la respiration sifflante a nécessité une intervention médicale dans les sept jours précédant la vaccination.

Une étude du VVAI conclut à une augmentation des taux de respiration sifflante chez les enfants de 6 à 23 mois, en comparaison du VTI. Des essais cliniques portant sur des enfants âgés de 2 ans et plus et des adolescents asthmatiques qui ont reçu le VVAI ont montré qu'il n'y avait pas grande différence entre le VVAI et le VTI dans l'exacerbation de l'asthme après la vaccination. Plusieurs études montrent que le VVAI est bien toléré par les asthmatiques et qu'il a une efficacité relative supérieure à celle du VTI pour les souches correspondant ou non à celles du vaccin. Le CCNI conclut

à la lumière de son examen des données probantes actuelles sur l'utilisation du VVAI chez les enfants âgés de 2 ans et plus souffrant d'asthme et de respiration sifflante qu'elles sont favorables à l'utilisation du VVAI chez les sujets présentant une forme d'asthme stable et non grave. Cependant, le CCNI déconseille le VVAI chez les sujets atteints d'une forme d'asthme grave ou dont la respiration sifflante a nécessité une intervention médicale dans les sept jours précédents.

V.4 Enfants souffrant d'autres affections chroniques

- Le CCNI recommande d'utiliser le VVAI chez les enfants souffrant d'affections chroniques (à l'exclusion des affections immunodéprimantes et d'une forme d'asthme grave, selon la définition ci-dessus). (Recommandation du CCNI de catégorie B)
 - › Le nombre d'études sur l'immunogénicité et l'efficacité menées dans ces populations est limité, car ces affections sont relativement rares dans ce groupe d'âge. D'après les examens réalisés par des experts, le VVAI devrait être aussi immunogène et efficace chez les enfants immunocompétents souffrant d'affections chroniques que chez les enfants en bonne santé.

Pour l'instant, les données probantes sont insuffisantes pour recommander d'utiliser le VVAI de préférence au VTI chez les enfants souffrant d'affections chroniques.

Adultes

V.5 Adultes en bonne santé âgés de 18 à 59 ans

- Le CCNI recommande d'utiliser le VVAI pour la prévention de la grippe chez les adultes en bonne santé âgés de 18 à 59 ans. (Recommandation du CCNI de catégorie A)
 - › Certaines données probantes montrent que le VTI peut se révéler plus efficace que le VVAI chez les adultes en bonne santé, même si toutes les études disponibles n'arrivent pas à cette même constatation.

Les données combinées des essais sur le VVAI réalisés auprès de plus de 10 000 personnes confirment les données probantes sur l'immunogénicité et l'efficacité chez les adultes âgés de 18 à 59 ans.

Les données issues d'essais contrôlés randomisés sur l'efficacité relative du VVAI par rapport au VTI chez les adultes sont limitées et celles dont on dispose montrent que le VVAI et le VTI sont tout aussi efficaces ou que le VTI est plus efficace. La plupart des études montrent que le VVAI est moins efficace que le VTI dans la population adulte.

Cependant, il ressort d'une grande étude d'observation que le VVAI protège davantage que le VTI dans une cohorte de nouvelles recrues militaires (une population adulte généralement plus jeune et susceptible de n'avoir jamais reçu le vaccin)⁽²⁹⁾. Un des facteurs pouvant également influencer sur la réponse au VVAI est l'immunité préexistante contre le virus, due à une infection ou à un vaccin⁽²²⁾.

V.6 Adultes atteints d'affections immunodéprimantes

- Le CCNI déconseille l'utilisation du VVAI chez les sujets atteints d'affections immunodéprimantes. (Recommandation du CCNI de catégorie D)

À quelques exceptions près, les vaccins à virus vivant sont généralement contre-indiqués pour les sujets atteints d'affections immunodéprimantes. Le CCNI conclut que les données probantes sont insuffisantes, sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité, pour recommander l'utilisation du VVAI chez les sujets atteints d'affections immunodéprimantes. Le VVAI a été administré à environ 170 enfants et adultes présentant une immunodépression légère ou modérée due à une infection par le VIH et à 10 enfants présentant une immunodépression légère ou modérée due à un cancer. Bien que ces études limitées montrent un profil d'innocuité similaire à celui observé chez des sujets en bonne santé, le CCNI conclut, en se fondant sur l'opinion d'experts, que l'utilisation du VVAI dans cette population est contre-indiquée.

V.7 Adultes souffrant d'autres affections chroniques

- À ce stade, le CCNI conclut que les données probantes sont insuffisantes pour recommander le VVAI chez les adultes souffrant d'affections chroniques. (Recommandation du CCNI de catégorie I)
- La réponse immunitaire potentiellement supérieure après un VTI, par comparaison avec le VVAI, chez des adultes en bonne santé, selon certaines études, est à prendre en considération dans le choix du vaccin antigrippal pour les adultes à risque élevé de complications grippales.

Les données sur l'utilisation du VVAI chez les adultes âgés de 18 à 59 ans souffrant d'affections chroniques sous-jacentes sont limitées, mais il existe quelques travaux sur les personnes âgées (60 ans et plus) atteintes de maladies chroniques. Il ne s'agit pas d'un groupe d'âge indiqué, mais les études sur les personnes âgées font apparaître chez ces sujets, dans le cas du VVAI, un profil d'innocuité similaire à celui des sujets ne souffrant pas de ces maladies. Cependant, l'efficacité relative ou absolue du VVAI par rapport à celle du VTI reste discutable, comme dans la population adulte en bonne santé.

V.8 Travailleurs de la santé soignant des sujets atteints d'affections immunodéprimantes

- Le CCNI recommande d'utiliser le VTI, plutôt que le VVAI, chez les travailleurs de la santé soignant des sujets atteints d'affections immunodéprimantes, à moins que l'intéressé n'accepte que le VVAI. (Recommandation du CCNI de catégorie B)
- Le CCNI recommande qu'un travailleur de la santé, ou un autre soignant, qui dispense des soins à des sujets atteints d'affections immunodéprimantes (c.-à-d. sujets hospitalisés et devant recevoir des soins dans un environnement protégé) et qui reçoit le VVAI attende deux semaines après avoir été vacciné avant de continuer de dispenser des soins à ces sujets. (Recommandation du CCNI de catégorie D)

La justification de ces recommandations est double. Premièrement, quoique limitées, les données probantes existantes laissent supposer que le VTI est sans doute plus efficace que le VVAI chez les adultes. Deuxièmement, il est possible, en théorie, que le virus contenu dans le vaccin qui est excrété puisse être transmis à un sujet atteint d'une affection immunodéprimante lequel risquerait, toujours en théorie, de développer une maladie grave. Cependant, l'excrétion est généralement inférieure aux niveaux nécessaires pour transmettre une infection, et l'excrétion après l'administration du VVAI dure moins longtemps chez les adultes que chez les enfants. Cette transmission de virus vaccinaux de sujets vaccinés à des sujets non vaccinés se produit rarement, et aucune maladie grave n'a été signalée parmi les personnes non vaccinées infectées par inadvertance par des virus contenus dans des vaccins. Aucune transmission n'a jamais été signalée dans un établissement de soins⁽⁸⁴⁾.

Tableau 6 : Résumé de l'information contenue dans cette déclaration du CCNI

Le tableau suivant met en relief des informations clés pour les dispensateurs de vaccins.

Veuillez vous reporter au reste de la Déclaration pour plus de détails.

<p>1. Quoi</p> <p>a) Information de base sur la maladie (p. ex. agent, symptômes, épidémiologie)</p> <p>b) Information de base sur le vaccin (p. ex. efficacité, innocuité)</p>	<p>Tous les ans, le Canada est touché par la grippe, infection respiratoire causée par les virus de l'influenza A et B, généralement à la fin de l'automne et pendant les mois d'hiver. En général, l'infection se manifeste d'abord par des maux de tête, des frissons et de la toux, rapidement suivis de fièvre, d'une perte d'appétit, de douleurs musculaires et de fatigue, d'une rhinorrhée, d'éternuements, de larmolement et d'irritation de la gorge. Il arrive aussi que certains sujets, en particulier les enfants, souffrent de nausées, de vomissements et de diarrhée.</p> <p>La plupart des sujets se remettent de la grippe en l'espace d'une semaine à 10 jours, mais certains – y compris les personnes âgées de 65 ans et plus, ainsi que les adultes et les enfants atteints de maladies chroniques, comme le diabète ou le cancer – risquent davantage de présenter des complications plus graves, comme une pneumonie. Voir le site Web suivant pour plus de précisions sur l'influenza : http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vpd-mev/influenza-fra.php</p> <p>FluMist® est un vaccin antigrippal à virus vivant atténué, administré par voie intranasale à l'aide d'un vaporisateur. Il existe une formule à dose unique qui contient $10^{6,5-7,5}$ unités de foyers fluorescents de chaque souche de l'influenza dans une dose de 0,2 ml (administrée à raison de 0,1 ml dans chaque narine).</p> <p>FluMist® a été approuvé au Canada en 2010 et il est utilisé aux États-Unis depuis 2003. Les études sur son efficacité et son innocuité montrent qu'il est sans danger et bien toléré.</p>
<p>2. Qui</p> <p>Groupes dont l'immunisation est recommandée</p>	<p>Le CCNI recommande l'utilisation de FluMist® pour la prévention de la grippe dans les groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfants et adolescents en bonne santé âgés de 2 à 17 ans (Recommandation du CCNI de catégorie A) • Enfants âgés de 24 mois et plus souffrant d'une forme d'asthme non grave et stable (Recommandation du CCNI de catégorie B). • Enfants atteints de maladies chroniques (à l'exclusion d'un asthme grave et d'affections immunodéprimantes) (Recommandation du CCNI de catégorie B). • Adultes âgés de 18 à 59 ans en bonne santé (Recommandation du CCNI de catégorie A).

<p>3. Comment</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose, calendrier • Précautions, contre-indications • Administration concomitante 	<p>La dose recommandée est de 0,2 ml (0,1 ml par narine) chez les sujets âgés de 2 à 59 ans.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il est recommandé que les enfants âgés de 2 à 8 ans inclusivement qui n'ont jamais été vaccinés contre l'influenza saisonnière auparavant reçoivent deux doses de vaccin. Une première dose de 0,2 ml (0,1 ml par narine) est suivie d'une deuxième dose de 0,2 ml (0,1 ml par narine) administrée au moins 4 semaines plus tard. • Pour tous les autres sujets, y compris les enfants âgés de 2 à 8 ans qui ont déjà été vaccinés contre l'influenza saisonnière auparavant, il est recommandé d'administrer une seule dose de 0,2 ml (0,1 ml par narine). <p>L'utilisation de FluMist® chez les sujets suivants doit faire l'objet d'une évaluation soigneuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les personnes atteintes de maladie fébrile aiguë grave ne devraient pas être vaccinées tant que leurs symptômes ne se sont pas atténués. Si une congestion nasale risque d'empêcher la diffusion du vaccin dans la muqueuse nasopharyngée, il vaut mieux attendre la fin de la maladie pour administrer FluMist® ou opter pour le VTI. <p>L'utilisation de FluMist® est contre-indiquée chez les sujets suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfants âgés de moins de 24 mois. • Sujets qui ont fait un choc anaphylactique après avoir reçu une dose de vaccin antigrippal ou qui ont des antécédents d'hypersensibilité aux ingrédients non médicinaux contenus dans le vaccin, y compris une allergie aux œufs. • Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans qui suivent un traitement à l'aspirine ou contenant de l'aspirine. Il est recommandé d'attendre quatre semaines après la vaccination avec FluMist® avant de donner des médicaments contenant de l'aspirine à des sujets âgés de moins de 18 ans. • Femmes enceintes. • Sujets souffrant d'une forme d'asthme grave (c.-à-d. prenant actuellement des doses élevées de glucocorticostéroïdes par inhalation ou par voie orale ou présentant une respiration sifflante active) et sujets dont la respiration sifflante a nécessité une intervention médicale dans les sept jours précédant la vaccination. • Sujets ayant souffert du syndrome de Guillain-Barré dans les huit semaines suivant une vaccination antigrippale antérieure. • Sujets atteints d'affections immunodéprimantes. • Travailleurs de la santé dispensant des soins à des sujets atteints d'affections immunodéprimantes graves. <p>FluMist® peut être administré en même temps que le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO) et le vaccin contre la varicelle.</p> <ul style="list-style-type: none"> • S'ils ne sont pas administrés en même temps, l'administration d'un autre vaccin à virus vivant devrait avoir lieu au moins 4 semaines avant ou après celle de FluMist®. <p>Il est également recommandé d'attendre 48 heures après l'arrêt d'un traitement par des agents antiviraux actifs contre l'influenza (p. ex. oseltamivir et zanamivir) avant d'administrer FluMist® et d'attendre deux semaines après l'administration de FluMist® avant d'administrer des agents antiviraux, à moins d'indication médicale contraire. Si des agents antiviraux sont administrés dans ces délais (de 48 heures avant à deux semaines après FluMist®), il est recommandé de procéder à une revaccination au moins 48 heures après l'arrêt des antiviraux.</p> <p>Il n'existe pas de données sur l'utilisation concomitante de corticostéroïdes par voie nasale ou d'autres médicaments à usage intranasal.</p>
---	---

<p>4. Pourquoi</p> <ul style="list-style-type: none">• « Conseils » aux dispensateurs sur lesquels il faut insister auprès des clients lorsqu'il est question de ces recommandations	<p>La vaccination est le moyen de prévention de la grippe le plus efficace.</p> <p>Tous les ans, un nouveau vaccin protège contre les souches du virus de l'influenza qui sont prévues dans la saison à venir. Même si les souches correspondant à celles du vaccin n'ont pas changé, une vaccination annuelle contre l'influenza renforce la protection optimale.</p> <p>Tous les Canadiens sont encouragés à se faire vacciner tous les ans contre l'influenza, en particulier ceux qui risquent de développer des complications s'ils contractent l'influenza et ceux qui pourraient transmettre la maladie à une personne à risque et ceux qui fournissent des services communautaires essentiels.</p> <p>FluMist® est administré par voie intranasale, ce qui peut renforcer l'observance pendant l'administration. Il peut être utilisé chez les enfants âgés de 2 à 17 ans inclusivement, ainsi que chez les adultes en bonne santé âgés de 18 à 59 ans inclusivement. Une congestion nasale et une rhinorrhée sont les effets secondaires les plus souvent observés.</p>
---	--

Données probantes relatives à l'innocuité de FluMist®						
DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Méthodologie de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions à partir du texte et des données	Niveau de preuve	Qualité
Innocuité dans les populations atteintes de maladies respiratoires (y compris l'asthme)						
Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, <i>et coll.</i> Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. N Engl J Med. 2007;356(7):685-96 ⁽¹⁹⁾ .	VAF-T FluMist® 0,1 ml par narine (10 ⁷ DICT ₅₀)	ERC, prospectif, à double insu, contrôlé par substance active, multicentrique Vaccin témoin : VTI Fluzone® (É.-U./Asie) Vaxigrip® (Europe/Moyen-Orient), 0,25 ml ou 0,5 ml/dose selon l'âge Saison 2004-2005 249 sites dans 16 pays (É.-U., Europe/Moyen-Orient, Asie) NCT00128167 MI-CPIII	N = 7 852 n _{VTI} = 3 936 n _{VAF-T} = 3 916 1 ou 2 doses pour les 2 groupes, 2 ^e dose administrée aux enfants jamais vaccinés auparavant entre 28 et 42 jours après la 1 ^{re} dose Enfants âgés de ≥ 6 à ≤ 59 mois, les 2 groupes comprenaient des enfants présentant des maladies sous-jacentes (5,7 % du nombre total), forme d'asthme bénigne/modérée (4 %) ou antécédents de respiration sifflante récurrente (6 %) ou autre forme de respiration sifflante (21 %). Exclusions : respiration sifflante dans les 42 jours précédant l'étude	<u>Paramètre primaire</u> : Efficacité du VAF-T par rapport au VTI dans la prévention de la ICC (température bucale : 37,8 °C ou plus ou l'équivalent en présence de toux, maux de gorge, rhinorrhée/congestion nasale survenant le jour même ou des jours consécutifs) causée par des souches contenues dans les vaccins. <u>Paramètres secondaires</u> : Efficacité du VAF-T par rapport au VTI dans la prévention de la ICC causée par des souches absentes des vaccins et par tout virus de l'influenza; tout symptôme de ICC dû à des souches correspondant ou non à celles des vaccins, OMA, infection des voies respiratoires inférieures <u>Efficacité relative du VAF-T (souches correspondant à celles du vaccin)</u> : 44,5 % (22,4, 60,6) <u>Efficacité contre une souche particulière (sous-type similaire)</u> : A (H1N1) : 89,2 % (67,7, 97,4) A (H3N2) : aucun cas B : 27,3 % (-4,8, 49,9) <u>Efficacité relative du VAF-T (correspondance partielle)</u> : 58,2 % (47,4, 67,0) <u>Efficacité contre une souche particulière (sous-type similaire)</u> : A (H1N1) : aucun cas A (H3N2) : 79,2 % (70,6, 85,7) B : 6,3 % (-31,6, 33,3) <u>Efficacité relative globale du VAF-T (indépendamment de la correspondance)</u> : 54,9 % (45,4, 62,9) <u>Efficacité contre une souche particulière</u> : A (H1N1) : 89,2 % (67,7, 97,4) A (H3N2) : 79,2 % (70,6, 85,7) B : 16,1 % (-7,7, 34,7) Moins d'OMA, indépendamment de la correspondance : 50,6 % (21,5, 69,5) Moins d'infections des voies respiratoires inférieures, indépendamment de la correspondance : 45,9 % (4,4, 70,2)	I	Bonne

Données probantes relatives à l'innocuité de FluMist®						
DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Méthodologie de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions à partir du texte et des données	Niveau de preuve	Qualité
Redding G, Walker R, Hessel C, <i>et coll.</i> Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2002;21(1):44-8 ⁽⁶³⁾ .	VAF-T 0,25 ml par narine (10 ⁷ DICT)	Randomisée, à double insu, contrôlée par placebo 1997 2 cabinets médicaux spécialisés dans les allergies pédiatriques, Seattle, WA, É.-U.	N = 48 n _{VAF-T} = 24 n _{placebo} = 24 Enfants âgés de 9 à 17 ans atteints d'une forme d'asthme stable, de modérée à grave.	Paramètres d'innocuité : changement (%) du VEMS prédit 7 jours avant et 28 jours après la vaccination. Mesures secondaires : DEP le matin; médicaments de secours contre l'asthme; exacerbations de l'asthme; scores quotidiens des symptômes cliniques de l'asthme; scores des réveils nocturnes; évolution de la CVF. <u>Changement (%) du VEMS prédit (VAF-T c. placebo)</u> 0,2 % c. 0,4 %, (p = 0,78) Les autres paramètres n'étaient pas significatifs entre les 2 groupes. Les symptômes après la vaccination étaient similaires dans les 2 groupes. Pas d'effet secondaire grave. Légère exacerbation de l'asthme chez 2 sujets ayant reçu le VVAI dans les 28 jours après la vaccination, qui a nécessité l'utilisation accrue d'un bronchodilatateur ou la prise de stéroïdes par voie orale, mais pas de consultations aux urgences ni d'hospitalisation. Les auteurs ont conclu que le VAF-T peut être administré sans danger à des enfants souffrant d'une forme d'asthme stable	I	Assez bonne Échantillon de petite taille
Piedra PA, Gaglani MJ, Riggs M, <i>et coll.</i> Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community-based, nonrandomized, open-label trial. <i>Pediatrics.</i> 2005;116(3):e397-407 ⁽⁶¹⁾ .	VVAI Aviron 0,25 ml par narine (10 ⁶ -DICT ₅₀ par souche)	Essai prospectif non randomisé, ouvert, pluriannuel 4 ans (1998-2002) Templeton-Belton	N = 18 780 Doses administrées à 11 096 enfants âgés de 18 mois à 4 ans (4 529 doses), de 5 à 9 ans (7 036 doses), de 10 à 18 ans (7 215 doses) Pas d'exclusion des enfants âgés de 1,5 à 18 ans en bonne santé ayant des antécédents de respiration sifflante intermittente, de maladie respiratoire aiguë nécessitant une intervention médicale, y compris d'exacerbation de l'asthme.	Évaluation des dossiers médicaux pendant 6 semaines après la vaccination Pas d'augmentation significative de l'utilisation des soins de santé pour des maladies respiratoires aiguës nécessitant une intervention médicale entre le jour 0 et le 14 ^e jour ou les 15 ^e et 42 ^e jours après la vaccination, quels que soient le groupe d'âge et l'année <u>Enfants âgés de 18 mois à 4 ans</u> - Pas d'augmentation significative de l'utilisation des soins de santé pour des maladies respiratoires aiguës nécessitant une intervention médicale, des sous-catégories de ces maladies ou de l'asthme entre le jour 0 et le 14 ^e jour ou les 15 ^e et 42 ^e jours après la vaccination, sauf : Crises d'asthme dans la 1^{re} année : RR 2,85 (IC à 95 % : 1,01-8,03) entre les 15^e et 42^e jours après la vaccination. Pas d'augmentation statistiquement significative les années suivantes. Cela tient très probablement au hasard. Pas d'ESG attribué à l'étude	II-3	Bonne

Données probantes relatives à l'innocuité de FluMist®						
DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Méthodologie de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions à partir du texte et des données	Niveau de preuve	Qualité
Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, <i>et coll.</i> Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2006;25(10):870-9 ⁽²⁰⁾ .	<p>VAF-T Wyeth Vaccines Research, Marietta, PA, É.-U,</p> <p>0,1 ml par narine (10⁷DICT₅₀ par souche)</p>	<p>ERC, ouvert, contrôlé par substance active, multicentrique</p> <p>Vaccin témoin : VTI, Aventis Pasteur, 0,25 ml/dose ou 0,50 ml/dose selon l'âge du participant</p> <p>NCT00192205 D153-P514</p> <p>Saison 2002-2003</p> <p>Europe, Israël</p>	<p>N = 2 187 n_{VTI} = 1 086 n_{VAF-T} = 1101</p> <p>2 doses à 35 j ± 7 j d'intervalle</p> <p>Enfants âgés de 6 à 71 mois jamais vaccinés auparavant, ayant des antécédents d'infections récurrentes des voies respiratoires (≥ 2 IVR au cours des 12 derniers mois ou depuis la naissance pour les enfants de moins d'un an)</p> <p>23 % avaient déjà reçu un diagnostic d'asthme</p>	<p>Effets réactogènes 11 jours après l'administration de la 1^{re} dose (VAF-T c. VTI) Globalement : (87,2 % c. 83,7 %) (<i>p</i> = 0,033) Rhinorrhée/congestion nasale (68,3 % c. 55,1 %) (<i>p</i> < 0,001)</p> <p>Effets réactogènes après l'administration de la 2^e dose (VAF-T c. TIV) Globalement : (76,2 % c. 73,6 %) (<i>p</i> = 210) Rhinorrhée/congestion nasale (52,1 % c. 44,4 %) (<i>p</i> = 0,0001) Perte d'appétit (23,9 % c. 19,8 %) (<i>p</i> = 0,031)</p> <p><u>Effets secondaires dans les 11 jours suivant l'administration (1^{re} dose)</u> Globalement : 33,8 % c. 29,6 %) (<i>p</i> = 0,039) Rhinite (8,7 % c. 5,3 %, <i>p</i> = 0,002)</p> <p><u>Effets secondaires dans les 11 jours suivant l'administration (2^e dose)</u> Globalement : 32,4 % c. 28,6 %) (<i>p</i> = 0,059) Rhinite (6,1 % vs 3,8 %, <i>p</i> = 0,021) Otite moyenne (3,7 % c. 1,8 %, <i>p</i> = 0,011)</p> <p>Incidence de la respiration sifflante similaire dans les 2 groupes.</p> <p>ESG signalés chez les sujets ayant reçu le VAF-T (n = 104 chez 64 sujets) et le VTI (n = 76 chez 51 sujets) ESG chez 2 sujets ayant reçu le VAF-T et 4 ayant reçu le VTI peut-être liés au vaccin. Pas de décès</p>	1	Bonne

Données probantes relatives à l'innocuité de FluMist®						
DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Méthodologie de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions à partir du texte et des données	Niveau de preuve	Qualité
Fleming DM, Crovari P, Wahn U, <i>et coll.</i> 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. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2006;25(10):860-9 ⁽²¹⁾ .	<p>VAF-T</p> <p>Wyeth Vaccines Research, Marietta, PA, É.-U.</p> <p>0,1 ml par narine (10⁷DICT)</p>	<p>ERC, ouvert, contrôlé par substance active, multicentrique</p> <p>Vaccin témoin : VTI, Aventis Pasteur, 0,5 ml (15 µg H par souche)</p> <p>NCT00192257 D153-P515</p> <p>Saison 2002-2003</p> <p>Europe</p>	<p>N = 2 229</p> <p>n_{VTI} = 1 114</p> <p>n_{VAF-T} = 11 115</p> <p>Enfants asthmatiques</p> <p>(pas uniquement des enfants jamais vaccinés contre l'influenza auparavant)</p> <p>Enfants âgés de ≥ 6 ans à ≤ 17 ans</p>	<p><u>Paramètre primaire</u> : Incidence de l'exacerbation de l'asthme (respiration sifflante aiguë associée à hospitalisation, consultation médicale non prévue ou nouvelle prescription) dans les 15 jours suivant la vaccination.</p> <p><u>Paramètres secondaires</u> : Respiration sifflante récurrente pendant toute l'étude (jusqu'en mai); première exacerbation de l'asthme dans les 42 jours suivant la vaccination; valeur du débit expiratoire de pointe (DEP); réveils nocturnes; symptômes d'asthme.</p> <p>Effets réactogènes 15 jours après l'administration de la 1^{re} dose (VAF-T c. VTI)</p> <p>Globalement : (84,2 % c. 78,9 %) ($p = 0,002$)</p> <p>Rhinorrhée/congestion nasale (66,2 % c. 52,5 %) ($p < 0,001$)</p> <p>Respiration sifflante (19,5 % c. 23,8 %, $p = 0,020$)</p> <p>Effets pharmaco-économiques : Aucune différence entre le groupe VAF-T et le groupe VTI pour ce qui est de la prise de médicaments, des consultations non prévues, des hospitalisations ou des jours de travail ou d'école manqués.</p> <p>Asthme : Toute l'étude : Aucune différence dans l'exacerbation de l'asthme entre le groupe VAF-T (31,2 %, IC à 90 % : -1,6, 4,8) et le groupe VTI (29,6 %, IC à 95 % : -2,2, 5,4). Aucune différence relevée entre le jour 0 et le 42^e jour.</p> <p>Valeurs du DEP, symptômes d'asthme, scores de réveil nocturne similaires</p> <p>Effets secondaires (du 15^e au 28^e jour après la vaccination)</p> <p>Rhinite (7,4 % c. 3,9 %, $p = 0,000$) et maux de tête (6,5 % c. 4,2 %, $p = 0,023$) seuls effets significatifs</p> <p>ESG</p> <p>Respiratoires (0,9 % dans les 2 groupes)</p> <p>4 ESG (nVAF-T = 3, pneumonie avec crise d'asthme grave, pansinusite aiguë, glande douloureuse derrière oreille gauche) (nTIV = 1, hyperglycémie avec nausée), effets peut-être liés à l'étude</p>	I	Bonne

Données probantes relatives à l'innocuité de FluMist®						
DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Méthodologie de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions à partir du texte et des données	Niveau de preuve	Qualité
Gorse GJ, O'Connor TZ, Young SL, <i>et coll.</i> Efficacy trial of live, cold-adapted and inactivated influenza virus vaccines in older adults with chronic obstructive pulmonary disease: a VA cooperative study. <i>Vaccine</i> . 2003;21(17-18):2133-44 ⁽⁶⁵⁾ .	<p>VAF-T</p> <p>0,25 ml par narine (10⁷DICT₅₀ par souche)</p>	<p>ERC, contrôlé par placebo, à double insu, stratifié par site</p> <p>Vaccin concomitant : VTI, Fluvirin™</p> <p>0,5 ml (15 µg H par souche)</p> <p>1998-1999</p> <p>20 sites dans des centres médicaux pour anciens combattants (VA Medical Center)</p>	<p>N = 2 215</p> <p>n_{VAF-T} = 1 107</p> <p>n_{placebo} = 1 108</p> <p>Adultes âgés de 50 ans et plus répondant aux critères spirométriques de MPOC</p> <p>Sujets ayant reçu un TVI dans les 6 mois précédents exclus</p>	<p>Nombre moyen de jours pour les signes et symptômes plus importants pour le groupe VAF-T que pour le groupe placebo :</p> <p>Congestion nasale ou rhinorrhée : 1,9 ± 2,6 c. 1,5 ± 2,4; <i>p</i> = 0,0001</p> <p>Essoufflement plus marqué : 1,0 ± 2,0 c. 0,75 ± 1,7; <i>p</i> = 0,0001</p> <p>Frissons : 0,35 ± 1,1 c. 0,29 ± 1,0 <i>p</i> < 0,05</p> <p>Maux de tête : 0,86 ± 1,8 c. 0,69 ± 1,6; <i>p</i> < 0,05</p> <p>Démangeaisons au point d'injection chez les sujets ayant reçu le VTI : 0,13 ± 0,65 c. 0,08 ± 0,54; <i>p</i> < 0,05</p> <p>Signes et symptômes plus importants statistiquement significatifs enregistrés dans le groupe VAF-T par rapport au groupe placebo :</p> <p>Augmentation de la production d'expectorations, congestion nasale ou rhinorrhée, essoufflement plus marqué, frissons, démangeaisons au point d'injection chez les sujets ayant reçu le VTI</p> <p>Pas de différence significative entre les effets secondaires peut-être attribués à la vaccination dans la comparaison entre le groupe VAF-T et le groupe placebo</p> <p>64 sujets décédés pendant l'essai (34 avaient reçu le VVAI-T, 30 un placebo); 1/6 des décès survenus dans les 28 jours suivant la vaccination peut-être attribués à l'immunisation avec un placebo</p> <p>Pas de différence entre les groupes vaccinés dans l'évaluation de la survie entre le moment de l'immunisation et la fin de la participation à l'étude</p> <p>Pas de différences significatives entre les groupes dans la spirométrie après l'immunisation</p>	I	Bonne

Données probantes relatives à l'innocuité de FluMist®						
DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Méthodologie de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions à partir du texte et des données	Niveau de preuve	Qualité
Sujets immunodéprimés						
Halasa N, Englund JA, Nachman S, <i>et coll.</i> Safety of live attenuated influenza vaccine in mild to moderately immunocompromised children with cancer. <i>Vaccine</i> . 2011;29(24):4110-5 ⁽⁷⁵⁾ .	VVAI 0,5 ml (10 ^{6,5-7,5} DICT ₅₀) 2 formulations : 2004-2005 (n = 2) la 1 ^{re} année 2005-2006 (n = 8) les années suivantes	ERC de phase I, à double insu, contrôlé par placebo, multicentrique, pluriannuel Hors saison (mené en été de 2005 à 2007) NCT : 00112112	N = 19 n _{VVAI} = 9 n _{placebo} = 10 Enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de cancer, de légèrement à modérément immunodéprimés, ayant une espérance de vie > 1 an, recevant une chimiothérapie et/ou une radiothérapie (ou ayant suivi ces traitements au cours des 12 dernières semaines)	Rhinorrhée/congestion nasale survenant plus souvent chez les sujets ayant reçu le VVAI entre le jour 0 et le 10 ^e jour < 0,02) Globalement, le groupe placebo a fait état de plus d'effets secondaires que le groupe VVAI (24 chez 10 sujets c. 10 chez 6 sujets) <u>Excrétion</u> Écouvillonnages nasaux positifs pour l'influenza chez 4 sujets ayant reçu le VVAI Pas d'excrétion virale détectée après le 10 ^e jour	I	Bonne
King JC, Jr., Fast PE, Zangwill KM, <i>et coll.</i> Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2001;20(12):1124-31 ⁽⁷³⁾ .	VVAI Aviron, Mountain View, CA, É.-U. 0,25 ml par narine (10 ⁷ DICT ₅₀ par souche) 3 doses administrées à 28 à 35 jours d'intervalle 2 protocoles : VVAI-placebo-VVAI et placebo-VVAI-VVAI	ERC, à double insu, contrôlé par placebo, croisé	N = 49 n _{VIH} = 24 n _{non-VIH} = 25 Enfants en bonne santé générale âgés de 1 à 7 ans infectés et non infectés par le VIH	Pas de fièvre > 38,9 °C observée Taux de fièvre, d'effets réactogènes ou de SG pas significativement différents entre les enfants infectés par le VIH et non infectés par le VIH après l'administration du VVAI 3 effets secondaires graves survenus chez 2 enfants infectés par le VIH (respiration sifflante nécessitant 2 hospitalisations chez un asthmatique connu et 1 hospitalisation pour des douleurs abdominales, des vomissements et de la fièvre) sans relation avec le VVAI et disparus sans séquelles <u>Excrétion</u> 7 (28 %) des enfants non infectés par le VIH ont excrété le virus de type A ou B contenu dans le VVAI 3 (13 %) des enfants infectés par le VIH ont excrété le virus de type A ou B	I	Bonne

Données probantes relatives à l'innocuité de FluMist®						
DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Méthodologie de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions à partir du texte et des données	Niveau de preuve	Qualité
King JC, Jr., Treanor J, Fast PE, <i>et coll.</i> Comparison of the safety, vaccine virus shedding, and immunogenicity of influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live cold-adapted, administered to human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected adults. <i>J Infect Dis.</i> 2000;181(2):725-8 ⁽⁷²⁾ .	VVAI Aviron, Mountain View, CA, É.-U. 0,25 ml par narine (10 ⁷ DICT ₅₀ par souche) Dose unique	ERC, à double insu, contrôlé par placebo	N = 111 n _{VIH} = 57 n _{lémoins} = 54 Adultes en bonne santé générale âgés de 18 à 58 ans; participants infectés par le VIH appartenant à la catégorie A1-A2 des CDC et ayant une quantification de l'ARN plasmatique du VIH par PCR < 10 000 copies/ml et une numération des CD4 > 200 cellules/mm ³ dans les 4 mois précédents, et suivant un traitement antirétroviral stable si la numération des CD4 est ≤ 500 cellules/mm ³	Taux d'effets réactogènes similaires dans les groupes VVAI et placebo, indépendamment du statut sérologique pour le VIH Rhinorrhée/congestion nasale plus importants dans le groupe VVAI (<i>p</i> < 0,05) Pas de différence significative entre les effets chez les sujets infectés par le VIH et non infectés par le VIH ayant reçu le VVAI <u>Effets secondaires</u> Pas d'effets indésirables graves 4 effets secondaires signalés peut-être liés au vaccin 2 chez des sujets infectés par le VIH ayant reçu le VVAI (sinusite clinique, respiration sifflante) 1 chez un sujet infecté par le VIH ayant reçu un placebo (respiration sifflante) 1 chez un sujet non infecté par le VIH ayant reçu un placebo (bronchite) 1 cas d'excrétion du virus contenu dans le vaccin chez un sujet infecté par le VIH ayant reçu le VVAI	I	Bonne

Données probantes relatives à l'innocuité de FluMist®						
DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Méthodologie de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions à partir du texte et des données	Niveau de preuve	Qualité
Levin MJ, Song LY, Fenton T, <i>et coll.</i> Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children. Vaccine. 2008;26(33):4210-7 ⁽⁷⁴⁾ .	VVAI FluMist® 0,25 ml par narine Dose unique	Essai clinique randomisé, ouvert, contrôlé par substance active, stratifié par numération des CD4 Active vaccine: TIV: Fluzone® 0,5 ml Saison 2004-2005 Remarque : Stratification en 3 groupes (numération des CD4 < 15 au nadir et à ≥ 5 au dépistage; numération des CD4 ≥ 15 au nadir et à < 25 au dépistage; numération des CD4 ≥ 25 au nadir et au dépistage)	N = 243 n _{VVAI} = 122 n _{VTI} = 121 Enfants âgés de 5 à 18 ans suivant un traitement antirétroviral stable très actif depuis au moins 16 semaines; plasma HIV-1 < 60 000 copies/ml dans les 60 jours précédant le dépistage; et ayant reçu au moins un VTI dans les 2 années précédentes	Effets secondaires similaires signalés dans les 28 jours suivant la vaccination : signes et symptômes abdominaux, constitutionnels, oreilles ou yeux, et pulmonaires, anomalie cutanée et autres réactions Le groupe VTI avait plus de réactions à l'injection (23 % globalement) Le groupe VVAI avait plus de réactions nasopharyngées que le groupe VTI (52 % c. 31 %, <i>p</i> = 0,002) Pas de différences statistiquement significatives entre les groupes stratifiés ayant reçu le VVAI ou le VTI dans les degrés de toxicité (d'après le Toxicity Manual du DAIDS) des effets secondaires 3 sujets ayant reçu le VTI ont eu des effets de niveau 3 (1 considéré comme étant lié au vaccin) 2 sujets ayant reçu le VTI ont eu des effets de niveau 3 (tous 2 considérés comme étant liés au vaccin) 2 cas de pneumonie confirmés par radiographie (1 chez un sujet ayant reçu le VTI et 1 chez un sujet ayant reçu le VVAI) Pas d'augmentation significative, par rapport au départ, de la charge plasmatique virale VIH ou de la numération des CD4 médiane/moyenne résultant de la vaccination <u>Excrétion</u> Pas de corrélation avec l'âge, la numération ou le % des CD4 ou la charge virale à tout moment pendant la vaccination ni d'élévation ultérieure de tout anticorps spécifique mesuré 4 semaines après la vaccination	1	Bonne

Données probantes relatives à l'innocuité de FluMist®						
DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Méthodologie de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions à partir du texte et des données	Niveau de preuve	Qualité
Weinberg A, Song LY, Walker R, <i>et coll.</i> Anti-influenza serum and mucosal antibody responses after administration of live attenuated or inactivated influenza vaccines to HIV-infected children. <i>J Acquir Immune Defic Syndr.</i> 2010;55(2):189-96 ⁽⁴⁴⁾ .	VVAI FluMist® 0,25 ml par narine	ERC, ouvert, contrôlé par substance active Vaccin témoin : VTI : Fluzone® 0,5 ml Saison 2004-2005 Remarque : Stratification en 3 groupes selon la numération des CD4 au nadir : CD4 < 15; CD4 ≥ 15 et CD4 < 25; CD4 ≥ 25)	N = 243 n _{VVAI} = 122 n _{VTI} = 121 Enfants et adolescents âgés de 5 à 18 ans, infectés par le VIH suivant un traitement antirétroviral stable hautement actif depuis au moins 16 semaines; charge virale plasmatique < 60 000 copies/ml, numération des CD4 ≥ 5 dans les 60 jours précédant le rERCutement et ayant reçu au moins un VTI dans les 2 années précédentes	Échantillons prélevés au départ, la 4 ^e semaine et la 24 ^e semaine après la vaccination; excrétion nasale surveillée le 3 ^e , le 14 ^e et le 28 ^e jour après la vaccination Ampleur de la réponse au VTI et au VVAI surtout corrélée avec les titres de microneutralisation de départ ($p < 0,0001$) et la charge virale de départ Augmentations significatives des titres de microneutralisation la 4 ^e et la 24 ^e semaine dans les groupes VTI et VVAI ($p \leq 0,02$) Titres plus élevés la 4 ^e semaine chez les sujets ayant reçu le VTI que chez ceux ayant reçu le VVAI ($p \leq 0,002$) Pas d'associations significatives entre les concentrations salivaires d'IgA contre l'influenza et la charge plasmatique virale de départ, la numération des CD4, des CD8 ou des CD19 La réponse mesurée par les IgG antigrippaux dans la salive à la 4 ^e semaine était associée aux concentrations de départ et à la charge plasmatique virale VIH de départ Le VVAI et le VTI ont tous deux induit des réponses IH hétérotypiques, le VTI induisant des titres IH sensiblement supérieurs à ceux induits par le VVAI la 4 ^e et la 24 ^e semaine après la vaccination	I	Bonne

Liste des abréviations

<i>att</i>	atténué
<i>ca</i>	adapté au froid
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
DICT	Dose infectieuse de culture tissulaire
EIA	Essai immuno-enzymatique
EOPS	Exempt d'organismes pathogènes spécifiques
ESG	Effet secondaire grave
ICC	Influenza confirmée par culture
H	Antigène hémagglutinine
IC	Intervalle de confiance
IgG	Immunoglobuline G
IH	Inhibition de l'hémagglutination
ITT	Intention de traiter
ml	Millilitre
MRAIM	Maladie respiratoire aiguë nécessitant une intervention médicale
VRI	Maladie des voies respiratoires inférieures
OMS	Organisation mondiale de la Santé
pp	selon le protocole (population évaluée dans la dernière analyse)
RIMC	Réponse immunitaire à médiation cellulaire
RMTC	Relevé des maladies transmissibles au Canada
RSIM	Respiration sifflante importante du point de vue médical
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
MGT	Moyenne géométrique du titre
<i>ts</i>	thermosensible
UFF	Unités de foyers fluorescents
µg	Microgramme
VAF-T	Vaccin antigrippal trivalent adapté au froid (préparation réfrigérée)
VTI	Vaccin antigrippal trivalent inactivé (injectable)
VVAI	Vaccin antigrippal à virus vivant atténué (formulation réfrigérée)

Références

1. AstraZeneca Canada. FLUMIST® : Monographie. Révision. Mississauga: AstraZeneca Canada;2011 [Consultation le 24 mars 2011].
2. Santé Canada. Sommaire des motifs de décision (SMD) FLUMISTMD. 2011.
3. Cha TA, Kao K, Zhao J, et coll. Genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine in an efficacy clinical trial. *J Clin Microbiol.* 2000;38(2):839-45.
4. Buonagurio DA, O'Neill RE, Shutyak L, et coll. Genetic and phenotypic stability of cold-adapted influenza viruses in a trivalent vaccine administered to children in a day care setting. *Virology.* 2006;347(2):296-306.
5. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et coll. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med.* 1998;338(20):1405-12.
6. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et coll. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr.* 2000;136(2):168-75.
7. Tam JS, Capeding MR, Lum LC, et coll. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(7):619-28.
8. Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, et coll. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics.* 2006;118(6):2298-312.
9. Gaglani MJ, Piedra PA, Herschler GB, et coll. Direct and total effectiveness of the intranasal, live-attenuated, trivalent cold-adapted influenza virus vaccine against the 2000-2001 influenza A(H1N1) and B epidemic in healthy children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(1):65-73.
10. Halloran ME, Piedra PA, Longini IM, Jr., et coll. Efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine against influenza A (Fujian), a drift variant, during 2003-2004. *Vaccine.* 2007;25(20):4038-45.
11. Bracco Neto H, Farhat CK, Tregnaghi MW, et coll. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naïve children. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(5):365-71.
12. Lum LCS, Borja-Tabora CF, Breiman RF, et coll. Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children. *Vaccine.* 2010;28(6):1566-74.
13. Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, et coll. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: A meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine.* 2009;27(7):1101-10.
14. Glezen WP, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et coll. Direct and indirect effectiveness of influenza vaccination delivered to children at school preceding an epidemic caused by 3 new influenza virus variants. *J Infect Dis.* 2010;202(11):1626-33.
15. Grijalva CG, Zhu Y, Griffin MR. Evidence of effectiveness from a large county-wide school-based influenza immunization campaign. *Vaccine.* 2009;27(20):2633-6.
16. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et coll. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine.* 2005;23(13):1540-8.
17. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et coll. Trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine administered during the 2003-2004 influenza type A (H3N2) outbreak provided immediate, direct, and indirect protection in children. *Pediatrics.* 2007;120(3):e553-64.
18. King JC, Jr., Stoddard JJ, Gaglani MJ, et coll. Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2523-32.
19. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et coll. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med.* 2007;356(7):685-96.

20. Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, et coll. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(10):870-9.
21. Fleming DM, Crovari P, Wahn U, et coll. 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. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(10):860-9.
22. Ambrose CS, Levin MJ, Belshe RB. The relative efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccines in children and adults. *Influenza other respi viruses.* 2011;5(2):67-75.
23. Belshe R, Edwards K, Vesikari T, et coll. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children (supplementary appendix). *N Engl J Med.* 2007;356(7).
24. Belshe RB, Toback SL, Yi T, et coll. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 6 months to 17 years of age. *Influenza other respi viruses.* 2010;4(3):141-5.
25. Block SL, Heikkinen T, Toback SL, et coll. The efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza-associated acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(3):203-7.
26. Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, et coll. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282(2):137-44.
27. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, et coll. 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.
28. Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG, et coll. Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1260-7.
29. Wang Z, Tobler S, Roayaei J, et coll. Live attenuated or inactivated influenza vaccines and medical encounters for respiratory illnesses among US military personnel. *JAMA.* 2009;301(9):945-53.
30. Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, et coll. Evaluation of trivalent, live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. *Vaccine.* 1999;18(9-10):899-906.
31. Ohmit S, Victor J, Rotthoff J, et coll. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2513-22.
32. Ohmit S, Victor J, Teich E, et coll. Prevention of symptomatic seasonal influenza in 2005-2006 by inactivated and live attenuated vaccines. *J Infect Dis.* 2008;198(3):312-7.
33. Bernstein DI, Yan L, Treanor J, et coll. Effect of yearly vaccinations with live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza vaccines on antibody responses in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(1):28-34.
34. Lee MS, Mahmood K, Adhikary L, et coll. Measuring antibody responses to a live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(9):852-6.
35. Block SL, Reisinger KS, Hultquist M, et coll. Comparative immunogenicities of frozen and refrigerated formulations of live attenuated influenza vaccine in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(11):4001-8.
36. Eick AA, Wang Z, Hughes H, et coll. Comparison of the trivalent live attenuated vs. inactivated influenza vaccines among U.S. military service members. *Vaccine.* 2009;27(27):3568-75.
37. Ambrose CS, Walker RE, Connor EM. Live attenuated influenza vaccine in children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2006;17(4):206-12.
38. Boyce TG, Gruber WC, Coleman-Dockery SD, et coll. Mucosal immune response to trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine in children. *Vaccine.* 1999;18(1-2):82-8.

39. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et coll. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *J Infect Dis.* 2000;181(3):1133-7.
40. King JC, Jr., Lagos R, Bernstein DI, et coll. Safety and immunogenicity of low and high doses of trivalent live cold-adapted influenza vaccine administered intranasally as drops or spray to healthy children. *J Infect Dis.* 1998;177(5):1394-7.
41. Zangwill KM, Droge J, Mendelman P, et coll. Prospective, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety and immunogenicity of three lots of intranasal trivalent influenza vaccine among young children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(8):740-6.
42. Nolan T, Lee MS, Cordova JM, et coll. Safety and immunogenicity of a live-attenuated influenza vaccine blended and filled at two manufacturing facilities. *Vaccine.* 2003;21(11-12):1224-31.
43. Sasaki S, Jaimes MC, Holmes TH, et coll. Comparison of the influenza virus-specific effector and memory B-cell responses to immunization of children and adults with live attenuated or inactivated influenza virus vaccines. *J Virol.* 2007;81(1):215-28.
44. Weinberg A, Song LY, Walker R, et coll. Anti-influenza serum and mucosal antibody responses after administration of live attenuated or inactivated influenza vaccines to HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(2):189-96.
45. Schiff GM, Linnemann CC, Jr., Shea L, et coll. Evaluation of a live, attenuated recombinant influenza vaccine in high school children. *Infect Immun.* 1975;11(4):754-7.
46. Rudenko LG, Lonskaya NI, Klimov AI, et coll. Clinical and epidemiological evaluation of a live, cold-adapted influenza vaccine for 3-14-year-olds. *Bull World Health Organ.* 1996;74(1):77-84.
47. Belshe RB, Swierkosz EM, Anderson EL, et coll. Immunization of infants and young children with live attenuated trivalent cold-recombinant influenza A H1N1, H3N2, and B vaccine. *J Infect Dis.* 1992;165(4):727-32.
48. Mallory RM, Malkin E, Ambrose CS, et coll. Safety and immunogenicity following administration of a live, attenuated monovalent 2009 H1N1 influenza vaccine to children and adults in two randomized controlled trials. *PLoS ONE.* 2010;5(10):e13755.
49. Nolan T, Bernstein DI, Block SL, et coll. 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.
50. Breiman RF, Brooks WA, Goswami D, et coll. 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):5472-9.
51. Ambrose CS, Wu X, Welshe RB. The efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children as a function of time postvaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(9):806-11.
52. Belshe R, Lee MS, Walker RE, et coll. Safety, immunogenicity and efficacy of intranasal, live attenuated influenza vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2004;3(6):643-54.
53. Izurieta HS, Haber P, Wise RP, et coll. Adverse events reported following live, cold-adapted, intranasal influenza vaccine. *JAMA.* 2005;294(21):2720-5.
54. Vasu N, Ghaffari G, Craig ET, et coll. Adverse events associated with intranasal influenza vaccine in the United States. *Ther Adv Respir Dis.* 2008;2(4):193-8.
55. Haber P, Arana J, Walton K. Safety of live attenuated influenza vaccine in children aged 24-59 months, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2007-2009. 49th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, San Francisco, CA. September 12-14, 2009. Abstract GI-872. 2009.
56. Toback SL, Baxter R, Sifakis F, et coll. A post-licensure evaluation of the safety of Live Attenuated Influenza Vaccine in individuals 5-49 years of age. 2011.

57. Forrest BD, Pride MW, Dunning AJ, et coll. Correlation of cellular immune responses with protection against culture-confirmed influenza virus in young children. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15(7):1042-53.
58. Mendelman PM, Cordova J, Cho I. Safety, efficacy and effectiveness of the influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live, cold-adapted (CAIV-T) in healthy children and healthy adults. *Vaccine.* 2001;19(17-19):2221-6.
59. McKeith D, Bodalia B, Pejcz J, et coll. A Phase II, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the safety and tolerability of influenza virus vaccine, trivalent, types A & B live cold adapted liquid formulation (CAIV-T) in healthy children and adolescents ages 6 to 18 years (unpublished data). [In press].
60. Bergen R, Black S, Shinefield H, et coll. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(2):138-44.
61. Piedra PA, Gaglani MJ, Riggs M, et coll. Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community-based, nonrandomized, open-label trial. *Pediatrics.* 2005;116(3):e397-407.
62. Storms WW, Dick EC, Busse WW. Intranasal immunization with attenuated live influenza vaccine in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1976;58(2):284-90.
63. Redding G, Walker RE, Hessel C, et coll. Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(1):44-8.
64. Gaglani MJ, Piedra PA, Riggs M, et coll. Safety of the intranasal, trivalent, live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children with intermittent wheezing in an open-label field trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(5):444-52.
65. Gorse GJ, O'Connor TZ, Young SL, et coll. Efficacy trial of live, cold-adapted and inactivated influenza virus vaccines in older adults with chronic obstructive pulmonary disease: a VA cooperative study. *Vaccine.* 2003;21(17-18):2133-44.
66. Forrest BD, Steele AD, Hiemstra L, et coll. A prospective, randomized, open-label trial comparing the safety and efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccines in adults 60 years of age and older. *Vaccine.* 2011;29(20):3633-9.
67. De Villiers PJT, Steele AD, Hiemstra LA, et coll. Efficacy and safety of a live attenuated influenza vaccine in adults 60 years of age and older. *Vaccine.* 2009;28(1):228-34.
68. Treanor JJ, Mattison HR, Dumyati G, et coll. Protective efficacy of combined live intranasal and inactivated influenza A virus vaccines in the elderly. *Ann Intern Med.* 1992;117(8):625-33.
69. Jackson LA, Holmes SJ, Mendelman PM, et coll. Safety of a trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine, FluMist, administered in addition to parenteral trivalent inactivated influenza vaccine to seniors with chronic medical conditions. *Vaccine.* 1999;17(15-16):1905-9.
70. Tennis P, Toback SL, Andrews E, et coll. A postmarketing evaluation of the frequency of use and safety of live attenuated influenza vaccine use in nonrecommended children younger than 5 years. *Vaccine.* 2011;29(31):4947-52.
71. Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, et coll. 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):146.e1-146.e7.
72. King JC, Jr., Treanor J, Fast PE, et coll. Comparison of the safety, vaccine virus shedding, and immunogenicity of influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live cold-adapted, administered to human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected adults. *J Infect Dis.* 2000;181(2):725-8.
73. King JC, Jr., Fast PE, Zangwill KM, et coll. Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(12):1124-31.

74. Levin MJ, Song LY, Fenton T, et coll. Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children. *Vaccine*. 2008;26(33):4210-7.
75. Halasa N, Englund JA, Nachman S, et coll. Safety of live attenuated influenza vaccine in mild to moderately immunocompromised children with cancer. *Vaccine*. 2011;29(24):4110-5.
76. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et coll. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-8):1-62.
77. Mallory RM, Yi T, Ambrose CS. Shedding of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine virus in children 6-59 months of age. *Vaccine*. 2011;29(26):4322-7.
78. Block SL, Yorgev R, Hayden FG, et coll. Shedding and immunogenicity of live attenuated influenza vaccine virus in subjects 5-49 years of age. *Vaccine*. 2008;26(38):4940-6.
79. Talbot TR, Crocker DD, Peters J, et coll. Duration of virus shedding after trivalent intranasal live attenuated influenza vaccination in adults. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(5):494-500.
80. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, et coll. A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(7):590-5.
81. Ali T, Scott N, Kallas W, et coll. Detection of influenza antigen with rapid antibody-based tests after intranasal influenza vaccination (FluMist). *Clin Infect Dis*. 2004;38(5):760-2.
82. Murphy BR, Coelingh K. Principles underlying the development and use of live attenuated cold-adapted influenza A and B virus vaccines. *Viral Immunol*. 2002;15(2):295-323.
83. Jackson LA, Neuzil KM, Baggs J, et coll. Compliance with the recommendations for 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in children less than 9 years of age receiving influenza vaccine for the first time: a Vaccine Safety Datalink study. *Pediatrics*. 2006;118(5):2032-7.
84. Kamboj M, Sepkowitz KA. Risk of transmission associated with live attenuated vaccines given to healthy persons caring for or residing with an immunocompromised patient. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28(6):702-7.