

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

Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2015-2016

*Veillez noter que ce document n'est pas confidentiel et qu'il peut être partagé.
Juillet 2015*

PROTÉGER LES CANADIENS CONTRE LES MALADIES



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

Canada

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ci-après appelée l'Agence) des conseils continus et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence 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 monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

Table des matières

I. INTRODUCTION	3
Renseignements nouveaux ou mis à jour pour 2015-2016.....	3
Contexte	5
II. INFORMATION CLINIQUE POUR LES VACCINATEURS (GUIDE CANADIEN D'IMMUNISATION).....	6
Renseignements clés	7
Épidémiologie	8
Préparations offertes au Canada.....	10
Efficacité potentielle, efficacité réelle et immunogénicité	12
Indications.....	13
Choix du vaccin antigrippal saisonnier	15
Administration des vaccins.....	16
Innocuité et effets secondaires du vaccin	18
Contre-indications et précautions	20
III. SUJETS POUR QUI LE VACCIN EST PARTICULIÈREMENT RECOMMANDÉ : RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES	22
Personnes présentant un risque élevé de complications liées à la grippe ou plus susceptibles de devoir être hospitalisées	22
Personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications grippales ou d'hospitalisation	24
Autres	26
IV. CHOIX DU VACCIN.....	26
Considérations relatives aux enfants.....	27
Adultes.....	32
V. PRÉPARATIONS OFFERTES AU CANADA	33
Vaccins antigrippaux inactivés	33
Vaccins antigrippaux vivants atténués (VVAI)	42
Administration concomitante d'autres vaccins	44
Autres considérations concernant l'innocuité du vaccin	45
LISTE DES ABRÉVIATIONS	47
REMERCIEMENTS (PAR ORDRE ALPHABÉTIQUE)	48
ANNEXES.....	49
RÉFÉRENCES	53

I. INTRODUCTION

Le présent document, intitulé *Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) : Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2015-2016*, met à jour les recommandations du CCNI concernant l'utilisation de vaccins antigrippaux saisonniers.

RENSEIGNEMENTS NOUVEAUX OU MIS À JOUR POUR 2015-2016

Dans un effort visant à mieux servir les intérêts des divers utilisateurs de la *Déclaration sur la vaccination antigrippale* du CCNI, le format de la déclaration a été modifié de façon à ce que les renseignements les plus pertinents pour les fournisseurs d'immunisation de première ligne, qui se trouvent habituellement dans le Guide canadien d'immunisation puissent dorénavant être consultés dans la section II (Information clinique pour les vaccinateurs), accompagnés d'information plus détaillée. De plus, les lecteurs remarqueront une rationalisation de l'information, regroupant les renseignements pertinents par type de vaccin.

Vaccin antigrippal vivant atténué

Seule la préparation quadrivalente du vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI) [FluMist® quadrivalent (AstraZeneca)] sera offerte au Canada au cours de la saison de 2015-2016. La déclaration a été mise à jour de manière à refléter que les données probantes appuyant l'utilisation des vaccins antigrippaux vivants atténués étaient fondées sur la préparation trivalente du VVAI. Selon les experts, les données comparatives sur l'efficacité qui appuyaient les recommandations privilégiant la préparation trivalente du VVAI s'appliquent également à la préparation quadrivalente du VVAI, car les processus de fabrication et le mécanisme immunologique du VVAI quadrivalent et des produits trivalents du VVAI sont les mêmes. Cette opinion d'experts est corroborée par les résultats des études de non-infériorité comparant les préparations trivalente et quadrivalente du VVAI, lesquelles étaient requises par les organismes de réglementation pour autoriser l'utilisation du VVAI-Q. De plus, on ne possède aucune donnée comparative sur l'efficacité potentielle et réelle du VTI ou du VAQ, et de la préparation quadrivalente du VVAI.

Une diminution de l'efficacité du VVAI quadrivalent a été observée aux États-Unis contre la souche grippale A(H1N1) chez les enfants pendant la saison grippale 2013-2014. Les enquêtes menées par le fabricant ont déterminé que cette réduction de l'efficacité est fort probablement attribuable à une diminution de la stabilité de la souche vaccinale A/California (H1N1) dans les cas d'exposition à des fluctuations de température. Le CCNI a passé en revue les renseignements disponibles à ce sujet, y compris les données canadiennes, et conclut que cet événement est peu susceptible de se produire au Canada, car, selon les modalités contractuelles, l'entrepreneur (c.-à-d., le fabricant) est tenu de maintenir les températures requises pendant le transport, du point de départ du fabricant jusqu'au point d'arrivée des utilisateurs identifiés (c.-à-d. les dépôts provinciaux et territoriaux), et de fournir les preuves à l'appui provenant de l'analyse des données de l'appareil de contrôle de la température ou des registres du transporteur, selon le cas. Par conséquent, le CCNI continue de recommander l'utilisation préférentielle du VVAI chez les enfants. Le CCNI continuera de surveiller la situation et examinera les renseignements additionnels dès que ceux-ci seront disponibles.

Choix de produit pour les enfants âgés de 6 à 23 mois (voir la section IV) :

Fluad Pédiatrique^{MC} sera disponible sur le marché canadien à partir de la saison grippale de 2015-2016 pour son emploi chez les jeunes enfants âgés de 6 à moins de 24 mois. Il s'agit d'un vaccin antigrippal trivalent avec adjuvant, administré en une dose de 0,25 ml par injection intramusculaire (se reporter à l'annexe A pour connaître les caractéristiques du produit).

Le CCNI a passé en revue les données probantes disponibles sur Fluad Pédiatrique^{MC} et a conclu qu'il peut être utilisé chez les enfants âgés de 6 à moins de 24 mois (recommandation du CCNI de catégorie B).

Pour les enfants âgés de 6 à 23 mois, le CCNI recommande, compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B, d'utiliser le VAQ. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI, avec ou sans adjuvant, devrait être utilisé.

Choix de produit vaccinal pour les enfants âgés de 2 à 17 ans (voir la section IV)

Le CCNI recommande qu'un VVAI soit utilisé pour les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans en bonne santé, qui ne présentent pas de contre-indications à ce vaccin. Des données indiquent qu'il est préférable d'administrer le VVAI aux jeunes enfants (de moins de 6 ans) parce que le VVAI trivalent serait plus efficace que le vaccin antigrippal trivalent inactivé (VTI) (catégorie A), ce qui n'a pas été démontré aussi clairement chez les enfants plus âgés (catégorie I). On s'attend à ce que l'efficacité supérieure du VVAI par rapport à celle du VTI se prolonge après l'âge de 6 ans, mais les données probantes n'indiquent pas à quel âge précis l'efficacité des deux vaccins devient équivalente. Compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B chez les enfants, si le VVAI n'est pas disponible pour les personnes chez qui il est recommandé, le vaccin antigrippal quadrivalent inactivé (VAQ) devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé.

Pour les enfants atteints d'une affection sous-jacente ou pour lesquels l'utilisation du VVAI est contre-indiquée, le CCNI recommande que, compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B, le VAQ devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé. Plus particulièrement pour les enfants suivants :

Enfants en bonne santé : Si le VVAI n'est pas disponible pour ceux chez qui il est jugé supérieur, le CCNI recommande qu'un VAQ soit utilisé dans ce groupe d'âge. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé.

Enfants immunodéprimés, ce qui constitue une contre-indication à l'administration du VVAI : Compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B chez les enfants, le VAQ devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé.

Enfants souffrant d'asthme grave (selon la définition dans la section II sous Contre-indications et précautions) ou d'une respiration sifflante ayant nécessité une intervention médicale au cours des sept derniers jours : Compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B chez les enfants, le VAQ devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé.

Enfants atteints d'autres affections chroniques : Le VVAI peut être administré dans ce groupe. Si un vaccin inactivé est utilisé, compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B chez les enfants, le VAQ devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé.

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

Enfants et adolescents avec des troubles neurologiques ou du développement neurologique

À la suite d'une publication récente du Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT), le CCNI inclut désormais les enfants et les adolescents présentant des troubles neurologiques ou du développement neurologique (notamment troubles convulsifs, convulsions fébriles et retard de développement isolé) parmi les groupes pour lesquels le vaccin antigrippal est particulièrement recommandé.

Syndrome oculo-respiratoire

La définition de syndrome oculo-respiratoire (voir la section II) a été mise à jour aux fins d'uniformité avec le guide d'utilisateur pour la déclaration de manifestations cliniques inhabituelles à la suite d'une immunisation.

Intanza®

Sanofi Pasteur a confirmé que Intanza® ne sera plus offert sur le marché canadien. Par conséquent, l'information liée à Intanza® n'a pas été incluse dans la déclaration pour 2015-2016.

Administration concomitante du VVAI avec d'autres vaccins

Le CCNI recommande que le VVAI soit administré en même temps que d'autres vaccins vivants atténués ou des vaccins inactivés, ou en tout temps avant ou après l'administration de ces vaccins. Le CCNI reconnaît que certains vaccinateurs peuvent choisir d'administrer le VVAI et les autres vaccins vivants simultanément ou à au moins quatre semaines d'intervalle, afin d'éviter toute possibilité d'interférence immunitaire. Il est également possible d'administrer un vaccin antigrippal inactivé (VTI ou VAQ).

CONTEXTE

Les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) relativement à la composition des vaccins antigrippaux sont habituellement publiées en février de chaque année en vue de la saison suivante. L'OMS recommande, dans la mesure du possible, que les vaccins quadrivalents contre la grippe saisonnière contiennent les trois virus recommandés pour le vaccin trivalent, ainsi que la lignée du virus grippal B qui n'est pas présente dans le vaccin trivalent.

Le Groupe de travail sur l'influenza (GTI) formule les recommandations sur la vaccination antigrippale annuelle dont l'utilisation est approuvée au Canada et les soumet à l'attention du CCNI. L'élaboration de ces recommandations passe par l'examen de diverses questions, notamment les suivantes : le fardeau de la maladie et les populations cibles, l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité potentielle et réelle des vaccins contre la grippe, les calendriers de vaccination et d'autres aspects de la vaccination antigrippale. Les détails sur le processus d'élaboration des déclarations du CCNI fondé sur des données probantes figurent dans le

document Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes – Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation (RMTC, janvier 2009).

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

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

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

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

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

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

RENSEIGNEMENTS CLÉS

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

	<p>composants du vaccin (sauf les protéines d'œuf) ou qui ont présenté un syndrome de Guillain-Barré (SGB) dans les six semaines suivant la vaccination.</p> <p>Le CCNI a conclu que les personnes allergiques aux œufs pouvaient recevoir la dose complète du VTI et du VAQ contre la grippe sans subir au préalable de test cutané. Le vaccin peut être administré dans tout lieu où se fait habituellement la vaccination (voir la section V pour plus de précisions). Les vaccinateurs doivent toutefois être prêts et avoir en tout temps l'équipement nécessaire pour intervenir en cas d'urgence provoquée par l'administration du vaccin. Le VVAI ne doit pas être administré aux personnes allergiques aux œufs, puisque cette allergie n'a pas encore été étudiée pour ce vaccin. D'autres contre-indications s'appliquent au VVAI (voir <i>Contre-indications</i> dans la section II pour plus de précisions).</p> <p>Chez les personnes atteintes de maladies aiguës graves, l'administration du vaccin antigrippal saisonnier devrait habituellement être retardée jusqu'à ce que leurs symptômes se soient atténués. Cependant, la présence d'une maladie aiguë mineure, accompagnée ou non de fièvre, ne devrait pas entraîner le report de la vaccination. Si la personne est atteinte d'une importante congestion nasale pouvant empêcher le VVAI de se rendre à la muqueuse nasopharyngienne, il est possible d'administrer des vaccins inactivés ou de reporter l'administration du VVAI jusqu'à ce que la maladie soit guérie.</p> <p>Administration concomitante</p> <p>Tous les vaccins antigrippaux, y compris le VVAI, peuvent être donnés en même temps que d'autres vaccins vivants atténués ou des vaccins inactivés, ou en tout temps avant ou après l'administration de ces vaccins (voir la section <i>Administration des vaccins</i> ci-dessous pour plus de précisions). En cas d'injection simultanée de plusieurs vaccins par voie parentérale, les sites d'injection ne doivent pas être les mêmes, et une aiguille et une seringue différentes doivent être utilisées.</p>
Pourquoi	<p>On estime que de 10 à 20 % de la population est infectée par la grippe chaque année.</p> <p>La vaccination est le moyen le plus efficace de prévenir la grippe et ses complications.</p> <p>Une vaccination annuelle est requise parce que la réaction immunitaire du corps à la vaccination diminue au cours d'une année. Aussi, parce que les virus de la grippe changent souvent, le vaccin est révisé chaque année et mis à jour au besoin pour garder le pas de l'évolution des virus.</p>

ÉPIDÉMIOLOGIE

Description de la maladie

On estime que de 10 à 20 % de la population est infectée par la grippe chaque année.⁽¹⁾ Les taux d'infection grippale sont les plus élevés chez les enfants âgés de 5 à 9 ans, mais les taux

de maladie grave et de décès sont les plus élevés chez les enfants âgés de moins de deux ans, chez les personnes âgées (plus de 65 ans), et les personnes présentant des maladies concomitantes⁽²⁾. L'infection grippale ne cause pas seulement une maladie primaire, mais elle peut aussi entraîner des complications médicales secondaires graves, y compris la pneumonie virale, la pneumonie bactérienne secondaire et l'aggravation de pathologies sous-jacentes.

Agent infectieux

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

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

Au fil du temps, il se produit une variation antigénique (dérive antigénique) des souches à l'intérieur d'un sous-type de la grippe A ou d'une lignée B. Comme une dérive antigénique peut toucher une ou plusieurs souches de virus grippal, il faut généralement reformuler chaque année les vaccins antigrippaux saisonniers.

Transmission

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

Facteurs de risque

Les personnes présentant un risque élevé de complications liées à la grippe sont les adultes et les enfants atteints d'une affection sous-jacente (voir le **tableau 1**), les résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins aux malades chroniques, les personnes de 65 ans et plus, les enfants de 6 à 59 mois, les femmes enceintes et les Autochtones.

Tendances saisonnières et temporelles

Au Canada, la grippe survient chaque année, généralement à la fin de l'automne et en hiver.

Spectre de la maladie clinique

Les symptômes incluent habituellement l'apparition soudaine d'une forte fièvre, d'une toux et de douleurs musculaires. Les maux de tête, les frissons, la perte d'appétit, la fatigue et le mal

de gorge sont d'autres symptômes fréquents. La grippe peut aussi provoquer des nausées, des vomissements et de la diarrhée, en particulier chez les enfants. La plupart des gens se rétablissent de la grippe en l'espace de 7 à 10 jours, mais d'autres – dont les personnes âgées de 65 ans et plus, les jeunes enfants, et les adultes et enfants atteints d'une affection chronique – présentent un risque accru de complications graves telles que la pneumonie.

Répartition de la maladie : incidence

À l'échelle mondiale

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

À l'échelle nationale

La grippe figure parmi les dix principales maladies infectieuses qui touchent la population canadienne⁽³⁾. Les renseignements actuels sur l'activité grippale se trouvent sur [le site Web de Surveillance de l'influenza de l'Agence](#). Le programme Surveillance de l'influenza recueille des données et des éléments d'information de sources différentes afin de broser un tableau national de l'activité grippale.

Au Canada, l'activité grippale est habituellement faible au printemps et en été, elle commence à augmenter à l'automne, puis elle atteint des sommets au cours de l'hiver. Selon l'année, le nombre de cas peut monter en flèche dès la fin de l'automne ou aussi tard que le début du printemps. Il est estimé que dans une année donnée, il y a en moyenne 12 200 hospitalisations⁽⁴⁾⁻⁽⁶⁾ et environ 3 500 morts attribuables à la grippe⁽⁷⁾. Il convient toutefois de noter qu'il arrive souvent qu'aucun test ne soit effectué pour confirmer le diagnostic de grippe et qu'il peut donc arriver que des patients manifestant des complications de la grippe se présentent à l'hôpital après que le virus a été éliminé. Pour cette raison, l'incidence globale de la grippe peut être sous-estimée; aussi vaut-il mieux procéder à des études de cohorte périodiques pour la déterminer. La modélisation de la surmortalité et du taux excédentaire d'hospitalisations dues à des troubles cardiorespiratoires durant la saison de la grippe constitue le meilleur moyen d'estimer les taux d'hospitalisations et de mortalité attribuables à la grippe⁽⁸⁾.

PRÉPARATIONS OFFERTES AU CANADA

Cette section décrit les préparations de vaccin antigrippal actuellement offertes au Canada. Tous les vaccins antigrippaux offerts au Canada ont été autorisés par Santé Canada. Cependant, ce ne sont pas toutes les préparations dont l'utilisation a été autorisée qui sont nécessairement disponibles sur le marché. Les fabricants de vaccin déterminent s'ils rendront une partie ou l'ensemble de leurs produits disponibles sur un marché donné.

La sélection des souches incluses dans le vaccin annuel se fait à partir des caractéristiques antigéniques des souches de virus en circulation et émergentes. Tous les fabricants de vaccins antigrippaux qui distribuent leurs produits au Canada confirment à Santé Canada que les vaccins qui seront commercialisés au Canada pour la prochaine saison grippale contiennent les souches antigéniques recommandées par l'OMS pour l'hémisphère Nord. Les fabricants de vaccins peuvent utiliser des souches antigéniquement équivalentes à cause de leurs propriétés de croissance.

Le VVAI contient des quantités normalisées d'unités de foyers de fluorescence (UFF) de virus de la grippe vivants atténués et réassortis. Les vaccins inactivés trivalents contre la grippe saisonnière comportent des quantités normalisées de la protéine HA provenant de souches de semence représentatives des deux sous-types humains du virus de la grippe A (H3N2 et H1N1) et d'une (pour les vaccins trivalents) ou des deux (pour les vaccins quadrivalents) lignées grippales B (Yamagata ou Victoria). La quantité de neuraminidase dans les vaccins n'est pas standardisée. Les anticorps sériques anti-HA produits contre l'un des sous-types du virus A ne devraient conférer qu'une protection légère, voire nulle, contre les souches appartenant à l'autre sous-type. Des études plus poussées devront être menées pour déterminer si le vaccin trivalent peut induire une protection immunitaire contre l'ensemble des lignées B; cette protection pourrait toutefois dépendre de facteurs tels l'âge du sujet et son exposition antérieure aux antigènes des deux lignées B⁽⁹⁾⁻⁽¹⁴⁾.

Un sommaire des caractéristiques des vaccins antigrippaux disponibles au Canada se trouve à l'annexe A. Pour obtenir les renseignements thérapeutiques complets, le lecteur est prié de lire le dépliant du produit ou l'information figurant dans les monographies de produit accessibles à partir de la [Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada](#).

Vaccins antigrippaux inactivés

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

Les vaccins antigrippaux inactivés, tant trivalents que quadrivalents, sont autorisés au Canada.

Vaccins antigrippaux inactivés avec adjuvant

Deux des produits trivalents, Fluad[®] et Fluad Pédiatrique^{MC}, renferment l'adjuvant MF59, une émulsion de type huile dans eau composée de squalène (phase huileuse), stabilisée par des agents de surface, le polysorbate 80 et le trioléate de sorbitan, dans un tampon de citrate. Les autres produits inactivés ne contiennent pas d'adjuvant.

Vaccins antigrippaux vivants atténués (VVAI)

FluMist[®] quadrivalent est un vaccin antigrippal vivant atténué administré par vaporisation intranasale. Il est approuvé pour les personnes de 2 à 59 ans. Les souches grippales contenues dans FluMist[®] quadrivalent sont adaptées au froid et sont thermosensibles, de sorte qu'elles se répliquent dans la muqueuse nasale plutôt que dans les voies respiratoires inférieures.

EFFICACITÉ POTENTIELLE, EFFICACITÉ RÉELLE ET IMMUNOGÉNÉICITÉ

Efficacité potentielle et efficacité réelle

Le vaccin contre la grippe s'est avéré efficace et prévient plus efficacement la grippe confirmée en laboratoire que les affections répondant à la définition clinique de la maladie.

Il a été démontré que l'immunisation réduit le nombre de visites chez le médecin, d'hospitalisations et de décès chez les adultes à risque élevé.

Chez les jeunes enfants de 6 ans et moins, les données semblent indiquer que le VVAI trivalent confère une meilleure protection que le VTI, les données pour les enfants plus âgés étant moins probantes. Selon les experts, les données comparatives sur l'efficacité qui appuyaient les recommandations privilégiant la préparation trivalente du VVAI s'appliquent également à la préparation quadrivalente du VVAI, car les processus de fabrication et le mécanisme immunologique du VVAI quadrivalent et des produits trivalents du VVAI sont les mêmes. Cette opinion d'experts est corroborée par les résultats des études de non-infériorité comparant les préparations trivalente et quadrivalente du VVAI, lesquelles étaient requises par les organismes de réglementation pour autoriser l'utilisation du VVAI-Q. De plus, on ne possède aucune donnée comparative sur l'efficacité potentielle et réelle du VTI ou du VAQ, et de la préparation quadrivalente du VVAI.

Une réduction de l'efficacité du VVAI quadrivalent chez les enfants, globale et par rapport aux vaccins inactivés, a été signalée au cours de la saison grippale 2013-2014 aux États-Unis contre la grippe A (H1N1). Les enquêtes menées par le fabricant ont déterminé que cette réduction de l'efficacité est fort probablement attribuable à une diminution de la stabilité de la souche vaccinale A/California (H1N1) dans les cas d'exposition à des fluctuations de température. Le CCNI a passé en revue les renseignements disponibles à ce sujet, y compris les données canadiennes, et conclut que cet événement est peu susceptible de se produire au Canada, car, selon les modalités contractuelles, l'entrepreneur (c.-à-d., le fabricant) est tenu de maintenir les températures requises pendant le transport, du point de départ du fabricant jusqu'au point d'arrivée des utilisateurs identifiés (c.-à-d., les dépôts provinciaux et territoriaux), et de fournir les preuves à l'appui provenant de l'analyse des données de l'appareil de contrôle de la température ou des registres du transporteur, selon le cas. Par conséquent, le CCNI continue de recommander l'utilisation préférentielle du VVAI chez les enfants. (voir la section IV, Choix du vaccin). Le CCNI continuera de surveiller la situation et examinera les renseignements additionnels dès que ceux-ci seront disponibles.

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

Immunogénéicité

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

INDICATIONS

Personnes pour qui le vaccin antigrippal est recommandé

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

Tableau 1 : Personnes pour qui le vaccin antigrippal est particulièrement recommandé :

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

- Adultes (y compris les femmes enceintes) et enfants atteints d'une des affections chroniques suivantes :
 - maladies cardiaques ou pulmonaires (notamment dysplasie bronchopulmonaire, fibrose kystique et asthme);
 - diabète sucré ou autres maladies métaboliques;
 - cancer, troubles liés à l'immunodépression (résultant d'une maladie sous-jacente, d'un traitement, ou des deux);
 - néphropathie;
 - anémie ou hémoglobinopathie;
 - affections qui compromettent l'évacuation des sécrétions respiratoires ou qui sont associées à une augmentation du risque d'aspiration;
 - obésité morbide (IMC \geq 40);
 - enfants et adolescents (de 6 mois à 18 ans) présentant les conditions suivantes :
 - trouble neurologique ou du développement neurologique (notamment troubles convulsifs, convulsions fébriles et retard de développement isolé);
 - personnes traitées pendant de longues périodes par de l'acide acétylsalicylique, en raison de la possibilité d'un risque accru de syndrome de Reye associé à la grippe.
- Résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge.
- Personnes de 65 ans et plus.
- Tous les enfants âgés de 6 à 59 mois.
- Femmes enceintes en santé (le risque d'hospitalisation liée à la grippe augmente avec la durée de gestation, c'est-à-dire qu'il est plus élevé pendant le troisième trimestre que pendant le deuxième).
- Autochtones.

Personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé

- Travailleurs de la santé et autres fournisseurs de soins dans des établissements et en milieux communautaires qui, par leurs activités, pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications.
- Contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes à risque élevé de complications

liées à la grippe, que ces dernières aient été vaccinées ou non :

- contacts familiaux de personnes à risque élevé énumérées dans la section ci-dessus;
- contacts familiaux des nourrissons de moins de 6 mois, qui sont à risque élevé de complications grippales, mais qui ne peuvent pas recevoir un vaccin contre la grippe;
- membres d'un ménage devant accueillir un nouveau-né durant la saison grippale.
- Personnes qui ont régulièrement soin d'enfants âgés de **59** mois ou moins, que ce soit à la maison ou à l'extérieur.
- Personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex. équipage de navire).

Autres

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

En plus des bénéficiaires indiqués au **tableau 1**, le vaccin antigrippal est également recommandé pour :

Personnes en santé âgées de 5 à 64 ans

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

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

Voyageurs

La grippe est présente toute l'année dans les tropiques. Dans les pays tempérés du Nord et du Sud, l'activité grippale atteint généralement son apogée pendant l'hiver (de novembre à mars dans l'hémisphère Nord et d'avril à octobre dans l'hémisphère Sud). La vaccination antigrippale est recommandée pour toutes les personnes, y compris les voyageurs, âgées de 6 mois et plus, et plus particulièrement pour les personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, les personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé, ainsi que les autres personnes mentionnées au **tableau 1**.

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

CHOIX DU VACCIN ANTIGRIPPAL SAISONNIER

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

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

Groupes d'âge	Types de vaccins disponibles	Commentaires
Enfants de 6 à 23 mois	<ul style="list-style-type: none"> • VTI • VAQ • VTI avec adjuvant 	<p>Seuls le VTI, le VAQ et le VTI avec adjuvant sont autorisés pour ce groupe d'âge.</p> <p>Pour les enfants âgés de 6 à 23 mois, le CCNI recommande, compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B, d'utiliser le VAQ. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI, avec ou sans adjuvant, devrait être utilisé.</p>
Enfants de 2 à 17 ans	<ul style="list-style-type: none"> • VTI • VAQ • VVAI 	<p>**Pour connaître les recommandations relatives à l'administration du VVAI chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans, en bonne santé et sans contre-indications à ce vaccin, veuillez consulter la note au bas du tableau.</p> <p>L'administration du VVAI n'est pas recommandée chez les enfants immunodéprimés (voir ci-après).</p> <p>Le VVAI, le VTI ou le VAQ peuvent être utilisés pour les enfants atteints d'affections chroniques, y compris l'asthme non grave et la fibrose kystique sans immunosuppression (voir la section <i>Contre-indications et précautions</i> ci-dessous pour une définition de l'asthme grave).</p>
Adultes de 18 à 59 ans	<ul style="list-style-type: none"> • VTI • VAQ • VVAI 	<p>Le VTI et le VAQ sont les vaccins à privilégier pour les adultes atteints d'affections chroniques.</p> <p>L'administration du VVAI n'est pas recommandée chez les adultes immunodéprimés.</p>
Adultes de 60 à 64 ans	<ul style="list-style-type: none"> • VTI • VAQ 	
Adultes de 65 ans et plus	<ul style="list-style-type: none"> • VTI • VAQ • VTI avec adjuvant 	
Aux femmes enceintes	<ul style="list-style-type: none"> • VTI • VAQ 	L'administration du VVAI n'est pas recommandée en raison du risque théorique que ferait encourir au fœtus l'administration d'un vaccin à virus vivants.

VTI = vaccin antigrippal trivalent inactivé (administration par voie intramusculaire); VAQ = vaccin antigrippal quadrivalent; VVAI = vaccin antigrippal vivant atténué

**VVAI : Le CCNI recommande qu'un VVAI soit utilisé pour les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans en bonne santé, qui ne présentent pas de contre-indications à ce vaccin. Des données indiquent qu'il est préférable d'administrer le VVAI aux jeunes enfants (de moins de 6 ans) parce que le VVAI trivalent serait plus efficace que le VTI (catégorie A), ce qui n'a pas été démontré aussi clairement chez les enfants plus âgés (catégorie I). On s'attend à ce que l'efficacité supérieure du VVAI par rapport à celle du VTI se prolonge après l'âge de 6 ans, mais les données probantes n'indiquent pas à quel âge précis l'efficacité des deux vaccins devient équivalente. Compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B chez les enfants, si le VVAI n'est pas disponible pour les personnes chez qui il est recommandé, le VAQ devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé.

ADMINISTRATION DES VACCINS

Dose, voie d'administration et calendrier

Étant donné la variété des vaccins antigrippaux offerts au Canada, il importe que les professionnels de la santé connaissent les caractéristiques propres aux produits dont ils feront usage, notamment les indications relatives à l'âge, la voie d'administration, la posologie et le calendrier d'administration (tableau 3).

Les méthodes d'administration des vaccins font l'objet d'une discussion dans le [Guide canadien d'immunisation](#). Dans le cas des vaccins antigrippaux administrés par voie intramusculaire, le muscle deltoïde est le point d'injection recommandé chez les adultes et les enfants âgés de 12 mois et plus, et la partie antérolatérale de la cuisse est le point d'injection recommandé chez les nourrissons âgés de 6 à 12 mois.

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

Groupe d'âge	VTI sans adjuvant ou VAQ IM†	VTI contenant l'adjuvant MF59 (Fluad Pédiatrique ^{MC} ou Fluad [®]) IM	VVAI (FluMist [®] quadrivalent) IN	Nombre de doses requises
6 à 23 mois	0,5 ml*	0,25 ml	-	1 ou 2**
2 à 8 ans	0,5 ml	-	0,2 ml (0,1 ml par narine)	1 ou 2**
9 à 17 ans	0,5 ml	-	0,2 ml (0,1 ml par narine)	1
18 à 59 ans	0,5 ml	-	0,2 ml (0,1 ml par narine)	1
60 à 64 ans	0,5 ml	-	-	1
≥ 65 ans	0,5 ml	0,5 ml	-	1

VTI = vaccin antigrippal trivalent inactivé, VAQ = vaccin antigrippal quadrivalent inactivé, VVAI = vaccin antigrippal vivant atténué, IM = intramusculaire, IN = intranasal

† Influvac[®] ≥ 18 ans, Fluviral[®] ≥ 6 mois, Agriflu[®] ≥ 6 mois, Vaxigrip[®] ≥ 6 mois, Fluzone[®] ≥ 6 mois, Flulaval[®] Tetra ≥ 6 mois et Fluzone[®] quadrivalent ≥ 6 mois.

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

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

Doses de rappel et revaccination

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

Dépistage sérologique

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

Conditions d'entreposage

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

Administration simultanée d'autres vaccins

En théorie, l'administration séquentielle de deux vaccins vivants à moins de quatre semaines d'intervalle pourrait réduire l'efficacité du second vaccin. Des études menées ne montrent aucun risque d'interférence lorsque le VVAI trivalent est administré en association avec le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), le vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle (RORV) ou les vaccins antipoliomyélitiques vivants oraux⁽¹⁵⁾⁻⁽¹⁷⁾. Aucune étude n'a été menée pour examiner le risque d'interférence entre le VVAI et d'autres vaccins vivants administrés avant, concurremment ou après le VVAI. Étant donné le manque de données sur l'interférence immunitaire, le CCNI recommande que le VVAI soit administré en même temps que d'autres vaccins vivants atténués ou des vaccins inactivés, ou en tout temps avant ou après l'administration de ces vaccins. Étant donné le manque de données sur l'interférence immunitaire, se fondant sur l'avis d'experts, le CCNI recommande que le VVAI soit administré en même temps que d'autres vaccins vivants atténués ou des vaccins inactivés, ou en tout temps avant ou après l'administration de ces vaccins. Le CCNI reconnaît que certains vaccinateurs peuvent choisir d'administrer le VVAI et autres vaccins vivants simultanément ou à au moins quatre semaines d'intervalle, afin d'éviter toute possibilité d'interférence immunitaire. Il est également possible d'administrer un vaccin antigrippal inactivé (VTI ou VAQ).

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

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

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

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

INNOCUITÉ ET EFFETS SECONDAIRES DU VACCIN

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

Tous les vaccins antigrippaux actuellement sur le marché au Canada sont jugés sûrs pour les personnes allergiques au latex. Les formulations multidoses de vaccin antigrippal inactivé dont l'utilisation est homologuée au Canada contiennent d'infimes quantités de thimérosal, utilisé comme agent de conservation⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾. De vastes études de cohortes faites à partir de bases de données sur la santé n'ont établi aucune association entre l'administration durant l'enfance de vaccins contenant du thimérosal et la manifestation d'effets neurodéveloppementaux, y compris les troubles du spectre de l'autisme⁽²⁰⁾. Malgré l'absence de données indiquant l'existence d'un risque associé à ces vaccins, les fabricants de vaccins antigrippaux du Canada travaillent actuellement à la production et à la commercialisation de vaccins sans thimérosal. Toutes les formulations à dose unique d'un vaccin inactivé et du VVAI sont exemptes de thimérosal. Veuillez consulter le chapitre Innocuité des vaccins de la partie 2 du Guide canadien d'immunisation pour obtenir plus de renseignements.

Effets indésirables les plus fréquents

L'injection intramusculaire de vaccins contre la grippe cause des réactions au point d'injection fréquentes, mais celles-ci sont généralement classées comme bénignes et transitoires. Un VTI avec adjuvant a tendance à causer des réactions au point d'injection plus fréquentes que les VTI sans adjuvant, mais ces réactions sont également généralement bénignes et elles se résorbent de manière spontanée en quelques jours. Les effets secondaires qu'éprouvent le plus souvent les personnes ayant reçu le VVAI trivalent sont la congestion nasale et l'écoulement nasal, lesquels sont également attendus avec la préparation quadrivalente. Pour obtenir des renseignements supplémentaires, veuillez consulter les sous-sections pertinentes de la section V de la Déclaration.

Effets secondaires moins courants et plus graves

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

Autres effets secondaires et affections signalées

Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Des études récentes semblent indiquer que le risque absolu d'être atteint du syndrome de Guillain-Barré durant la période qui suit la vaccination contre la grippe saisonnière et contre la grippe A(H1N1)pdm09 est d'environ un cas de plus pour un million de vaccins; le risque de contracter ce syndrome en raison d'une infection grippale est plus élevé que le risque de le contracter en raison de la vaccination contre la grippe. Vous trouverez des renseignements supplémentaires concernant le syndrome de Guillain-Barré dans la section V. Les renseignements concernant la vaccination des personnes qui ont subi un syndrome de Guillain-Barré sont présentés dans la section Précaution ci-après.

Syndrome oculo-respiratoire (SOR)

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

Les personnes revaccinées chez lesquelles il y a récurrence du syndrome oculo-respiratoire ne connaîtront pas nécessairement d'autres épisodes de syndrome oculo-respiratoire lors d'une vaccination ultérieure. Rien n'indique dans les données sur les effets secondaires importants sur le plan clinique qu'il faille accorder la préférence à un vaccin plutôt qu'à un autre lorsqu'on revaccine une personne qui a déjà présenté un syndrome oculo-respiratoire. Veuillez consulter la section Contre-indications et des précautions ci-après pour de plus amples renseignements.

Conseils pour la déclaration des manifestations cliniques inhabituelles (MCI) à la suite d'une immunisation

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

Les dispensateurs de vaccins sont priés de signaler aux responsables de la santé publique locaux tout effet secondaire grave ou inattendu qu'ils estiment être temporellement associés à la vaccination. Une manifestation clinique inhabituelle (MCI) inattendue est un effet secondaire qui ne figure pas dans les renseignements disponibles sur le produit, mais qui peut être dû à l'immunisation, ou encore une modification de la fréquence d'une manifestation clinique inhabituelle connue. Les manifestations cliniques inhabituelles suivantes présentent un intérêt particulier :

- SOR
- Syndrome de Guillain-Barré, dans les six semaines suivant la vaccination

Veuillez consulter le chapitre Innocuité des vaccins de la partie 2 du Guide canadien d'immunisation, le Formulaire national de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation et le Guide de l'utilisateur pour remplir et soumettre les rapports de déclaration des effets indésirables suivant l'immunisation pour de plus amples renseignements sur la déclaration des effets indésirables suivant l'immunisation.

CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS

Contre-indications

Le vaccin antigrippal ne doit pas être administré aux :

- personnes qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique à une dose antérieure;
- personnes qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique à l'une des composantes du vaccin, à l'exception des personnes allergiques aux œufs (se reporter à la section V – Autres considérations concernant l'innocuité du vaccin).

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

Contre-indications et précautions additionnelles propres au VVAI

Le vaccin antigrippal vivant atténué est contre-indiqué chez les :

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

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

Précautions

Réactions allergiques à des doses précédentes du vaccin

Il faudrait demander à un expert d'évaluer les risques et les avantages de la vaccination dans le cas des personnes qui ont déjà manifesté des symptômes graves des voies respiratoires inférieures (respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer) dans les 24 heures suivant la vaccination antigrippale, une réaction allergique importante apparente au vaccin ou tout autre symptôme qui pourrait indiquer une réaction allergique grave (p. ex. constriction de la gorge, dysphagie) suscitant des craintes quant aux dangers d'une

revaccination. Ces conseils peuvent être fournis par les médecins hygiénistes locaux ou d'autres experts en maladies infectieuses, en allergologie et en immunologie ou en santé publique.

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

Syndrome oculo-respiratoire (SOR)

Les personnes atteintes du syndrome oculo-respiratoire, mais qui ne présentent pas de symptômes des voies respiratoires inférieures peuvent être revaccinées sans danger avec le vaccin antigrippal. Les personnes atteintes du syndrome oculo-respiratoire qui présentent des symptômes des voies respiratoires inférieures devraient être examinées par un spécialiste. Les fournisseurs de soins de santé qui ne sont pas certains si une personne a présenté antérieurement le syndrome oculo-respiratoire par opposition à une réaction immunitaire d'hypersensibilité à médiation IgE devraient chercher à obtenir un avis.

Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

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

Maladie aiguë grave avec ou sans fièvre

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

Administration du vaccin contre la grippe aux personnes allergiques aux œufs

Tous les vaccins antigrippaux approuvés au Canada sont fabriqués selon un processus de mise en culture dans des œufs de poule et peuvent ainsi contenir une infime quantité de résidus de protéines d'œuf. Les personnes allergiques aux œufs peuvent recevoir une dose complète du VTI ou du VAQ contre la grippe sans avoir à subir au préalable de test cutané, qu'elles aient déjà eu ou non une réaction allergique grave aux œufs, et sans avoir à tenir compte de considérations particulières, notamment quant au lieu de vaccination. Pour de plus amples renseignements concernant les personnes allergiques aux œufs, veuillez consulter la section V de cette déclaration. Nous ne disposons actuellement d'aucune donnée appuyant l'administration du VVAI aux personnes allergiques aux œufs.

Interactions médicamenteuses

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

Ceci conclut le résumé des renseignements pertinents au sujet des vaccins antigrippaux que l'on retrouve généralement dans le Guide canadien d'immunisation. On peut trouver des renseignements techniques plus détaillés relativement au vaccin antigrippal saisonnier dans le reste de la présente déclaration.

III. SUJETS POUR QUI LE VACCIN EST PARTICULIÈREMENT RECOMMANDÉ : RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

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

PERSONNES PRÉSENTANT UN RISQUE ÉLEVÉ DE COMPLICATIONS LIÉES À LA GRIPPE OU PLUS SUSCEPTIBLES DE DEVOIR ÊTRE HOSPITALISÉES

Adultes (y compris les femmes enceintes) et enfants atteints d'affections chroniques mentionnées au tableau 1

Comme l'indique le **tableau 1**, un certain nombre d'affections chroniques sont associées à un risque accru de complications liées à la grippe et pourraient être exacerbées par l'infection grippale. La vaccination antigrippale peut entraîner la production d'anticorps protecteurs chez un pourcentage important d'adultes et d'enfants présentant un déficit immunitaire, notamment les greffés, les sujets atteints d'une maladie proliférative du système hématopoïétique ou lymphatique et les patients porteurs du VIH. L'efficacité du vaccin pourrait être plus faible chez les personnes immunodéprimées que chez les adultes en santé.

À partir de 2015-2016, **les enfants et les adolescents avec des troubles neurologiques ou du développement neurologique** (notamment troubles convulsifs, convulsions fébriles et retard de développement isolé) seront inclus dans ce groupe présentant un risque élevé. Une publication récente du Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT) a démontré que le fardeau de l'infection grippale sur les enfants et les adolescents hospitalisés avec des troubles neurologiques ou du développement neurologique est important, même pour ceux dont la fonction respiratoire n'est pas altérée de manière évidente en raison de leur trouble.⁽²¹⁾ Durant cinq années (2004-2009) de surveillance

de la grippe saisonnière, 1991 enfants ont été hospitalisés pour la grippe, parmi lesquels 293 souffraient d'un trouble neurologique ou du développement neurologique. Ces 293 cas ont fait l'objet d'une évaluation plus approfondie afin de déterminer si, d'après une autre indication de vaccination, ils auraient été considérés à risque élevé de contracter la grippe. Il y avait 115 cas qui ne présentaient aucune atteinte des voies aériennes ou autre indication de vaccination. Ce dernier groupe présentait des convulsions plus fréquentes que les cas avec des troubles neurologiques ou du développement neurologique et une indication de vaccination (41,7 % par rapport à 26,4 %; $P = 0,006$), et nécessitaient une hospitalisation à l'unité de soins intensifs (20,9 % par rapport à 11,8 %; $P = 0,02$) et une ventilation mécanique (14,8 % par rapport à 4,5 %; $P < 0,001$) plus fréquentes que les enfants sans trouble neurologique ou du développement neurologique, mais avec une indication de vaccination. Les troubles neurologiques et du développement neurologique préexistants comprenaient des troubles convulsifs isolés, y compris des convulsions fébriles, et des retards de développement isolés. Les enfants avec des troubles neurologiques ou du développement neurologique ont donc été ajoutés sur la liste des personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, et pour lesquels la vaccination est particulièrement recommandée. À la lumière de ces découvertes dans la population pédiatrique, le CCNI analysera davantage les renseignements disponibles pour les adultes présentant des troubles neurologiques. Toutefois, il est important de noter que le CCNI recommande déjà le vaccin antigrippal pour toute personne âgée de 6 mois ou plus qui ne présente pas de contre-indication.

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

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

Personnes de 65 ans et plus

Le nombre estimatif d'hospitalisations attribuables à la grippe dans ce groupe d'âge varie de 125 à 228 pour 100 000 personnes en santé⁽²²⁾, et les taux de mortalité augmentent avec l'âge⁽⁸⁾.

Tous les enfants âgés de 6 à 59 mois

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

Femmes enceintes

Le CCNI recommande que toutes les femmes enceintes, quel que soit le stade de leur grossesse, figurent parmi les groupes pour lesquels le vaccin antigrippal inactivé est particulièrement recommandé; le CCNI fonde cette recommandation sur le risque de morbidité associée à la grippe chez les femmes enceintes⁽²³⁾⁻⁽²⁷⁾, sur les données faisant état d'effets néonataux indésirables associés à l'hospitalisation pour une maladie respiratoire ou à la grippe chez la mère durant la grossesse⁽²⁸⁾⁻⁽³¹⁾, sur les données attestant que la vaccination des femmes enceintes protège les nouveau-nés contre la grippe et l'hospitalisation associée à la grippe⁽³²⁾⁻⁽³⁵⁾, ainsi que sur les données indiquant que les bébés nés durant la saison de la

grippe de mères vaccinées sont moins susceptibles d'être prématurés, d'être petits pour leur âge gestationnel ou d'avoir un faible poids à la naissance⁽³⁶⁾⁻⁽³⁹⁾.

L'innocuité du vaccin antigrippal inactivé au cours de la grossesse a été examinée⁽⁴⁰⁾. Des études actives sur l'administration du vaccin antigrippal durant la grossesse ont permis de ne déceler aucun problème chez la mère ou le fœtus relativement à la vaccination antigrippale⁽⁴¹⁾. Malgré la petite taille cumulative des échantillons de ces études actives portant sur la vaccination antigrippale chez les femmes enceintes, surtout pour le premier trimestre, la surveillance passive n'a pas soulevé de préoccupation sur l'innocuité du vaccin inactivé, bien que celui-ci ait été largement utilisé au cours de la grossesse depuis plusieurs décennies⁽²³⁾⁽²⁴⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴²⁾. La surveillance à la suite de l'utilisation du vaccin pH1N1, adjuvanté ou non, chez plus de 100 000 femmes enceintes au Canada et chez plus de 488 000 femmes enceintes en Europe, n'a révélé aucune préoccupation relativement à l'innocuité du vaccin⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾.

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

Autochtones

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

Selon certains, le risque accru de grippe grave parmi la population autochtone est attribuable à de multiples facteurs, notamment à la forte prévalence d'affections chroniques (p. ex. diabète, maladies pulmonaires chroniques et insuffisance rénale terminale)⁽⁴⁵⁾ dans cette population, à l'obésité, aux retards dans l'accès aux soins, ainsi qu'à une plus grande vulnérabilité aux maladies due à des logements insalubres et surpeuplés⁽⁴⁶⁾⁻⁽⁴⁸⁾. Pour obtenir de plus amples renseignements sur les données probantes examinées en vue de l'orientation de cette recommandation, veuillez consulter la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012](#).

PERSONNES SUSCEPTIBLES DE TRANSMETTRE LA GRIPPE À DES SUJETS À RISQUE ÉLEVÉ DE COMPLICATIONS GRIPPALES OU D'HOSPITALISATION

Les personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé devraient être vaccinées tous les ans, que les sujets à risque aient été vaccinés ou non. Aussi, l'immunisation des prestataires de soins diminue à la fois leur propre risque de contracter la maladie, ainsi que le risque de décès et d'autres effets graves chez les patients dont ils prennent soin⁽⁴⁹⁾⁻⁽⁵⁵⁾. La vaccination des prestataires de soins et des résidents est associée à une diminution du risque d'éclosions de syndrome grippal (SG)⁽⁵⁶⁾. Les personnes plus susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque de complications médicales ou d'hospitalisation liées à la grippe incluent les groupes suivants :

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

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

Aux fins de la présente Déclaration, les travailleurs de la santé comprennent toute personne, rémunérée ou non, qui fournit des services, travaille, pratique le bénévolat ou donne de la formation dans un établissement de soins de santé.

La vaccination antigrippale procure des bienfaits tant aux travailleurs de la santé qu'aux patients dont ils s'occupent. Le CCNI considère que l'administration du vaccin antigrippal aux travailleurs de la santé constitue un élément essentiel des normes de conduite pour la protection de leurs patients. Cette norme s'applique à toute personne, rémunérée ou non, qui fournit des services, travaille, pratique le bénévolat ou est en formation dans un établissement de soins de santé.

La transmission de la grippe entre travailleurs de la santé, infectés et leurs patients vulnérables est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes. Des essais comparatifs randomisés menés dans des établissements de soins gériatriques de longue durée ont démontré que la vaccination des travailleurs de la santé est associée à des baisses importantes de la morbidité⁽⁵⁰⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁷⁾ et de la mortalité⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁷⁾ chez les résidents. Par conséquent, les travailleurs de la santé devraient considérer qu'il est de leur responsabilité de prodiguer des soins de la plus haute qualité, ce qui comprend le fait de recevoir le vaccin antigrippal annuel. En l'absence de contre-indications, les travailleurs de la santé qui refusent de se faire vacciner contre la grippe manquent à leur obligation de diligence envers leurs patients.

Le CCNI recommande d'utiliser le VTI ou le VAQ, plutôt que le VVAI dans le cas d'un travailleur de la santé qui soigne des patients immunodéprimés, à moins que le travailleur de la santé n'accepte de recevoir que le VVAI. Un travailleur de la santé ou toute autre personne qui prend soin de patients fortement immunodéprimés (c.-à-d. patients hospitalisés et devant être traités dans un milieu protégé) et qui reçoit le VVAI doit attendre deux semaines après l'administration du vaccin avant de recommencer à offrir des soins à ces patients.

Si l'on veut protéger les patients vulnérables durant les éclosions de grippe, il faut empêcher les travailleurs de la santé atteints de grippe confirmée ou présumée, ainsi que les travailleurs de la santé non vaccinés qui ne reçoivent pas de prophylaxie antivirale, d'avoir des contacts directs avec les patients. Les organisations de soins de santé devraient avoir en place des politiques à cet égard.

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

Ce groupe comprend les contacts familiaux des personnes à risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe qui ont été déjà mentionnés (y compris les contacts familiaux des enfants âgés de 59 mois ou moins), les contacts familiaux des nourrissons âgés de moins de 6 mois (qui sont à risque élevé de complications grippales, mais pour lesquels aucun vaccin antigrippal n'a été approuvé) et les membres d'un ménage devant accueillir un nouveau-né durant la saison grippale.

Sont également concernées les personnes qui prennent régulièrement soin d'enfants de 59 mois ou moins, que ce soit à la maison ou à l'extérieur, ainsi que les personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex. équipage de navire).

AUTRES

Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels

On devrait encourager la vaccination de ces personnes afin de réduire au minimum la perturbation des services et des activités courantes durant les épidémies annuelles. Les employeurs et leurs employés, y compris les adultes en bonne santé sur le marché du travail, devraient envisager la vaccination annuelle, car cette intervention a établi qu'elle contribuait à réduire l'absentéisme dû aux maladies respiratoires et à d'autres maladies.

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

Le CCNI recommande que les personnes qui viennent en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les opérations d'abattage reçoivent le vaccin contre la grippe saisonnière étant donné que ces personnes présentent plus grand risque de contracter l'influenza aviaire en raison de leur exposition au virus durant l'opération d'abattage (voir ci-dessous)⁽⁵⁸⁾⁻⁽⁶¹⁾. Le CCNI a toutefois conclu que les données sont insuffisantes pour recommander la vaccination antigrippale systématique des ouvriers des porcheries. Pour plus de renseignements concernant cette recommandation précise, voir la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2013-2014](#).

Bien que l'immunisation contre la grippe saisonnière ne prévienne pas l'infection par la grippe aviaire, certains pays et certaines provinces⁽⁶²⁾ recommandent la vaccination antigrippale annuelle pour ces travailleurs, selon l'argument voulant que la prévention des infections par les souches de grippe humaine puisse réduire le potentiel théorique de réassortiment des gènes des virus humain et aviaire advenant une co-infection par les virus de la grippe aviaire et de la grippe humaine chez ces travailleurs⁽⁶³⁾. Il est à noter qu'il faut environ 14 jours avant que la vaccination antigrippale saisonnière produise des anticorps protecteurs contre les souches du virus humain contenues dans le vaccin.

On peut définir le contact direct comme une exposition suffisante à la volaille infectée pour favoriser la transmission du virus de la grippe aviaire à la personne exposée. Les sujets visés sont ceux qui font l'abattage, ainsi que tous ceux qui sont directement exposés au virus de la grippe aviaire, tels que les vétérinaires chargés de la supervision et les inspecteurs. Il est essentiel que des mesures de biosécurité, telles que le port d'équipement de protection individuelle et la prise d'antiviraux, soient également utilisées. Pour obtenir de plus amples renseignements concernant les recommandations durant une éclosion de grippe aviaire au pays, veuillez consulter les [conseils de l'Agence](#).

IV. CHOIX DU VACCIN

Étant donné la récente disponibilité de plusieurs nouveaux vaccins, dont certains sont conçus pour améliorer l'immunogénicité chez des groupes d'âge précis, le choix d'un vaccin n'est plus chose simple. Le **tableau 2** de la section II résume les recommandations actuelles du CCNI

concernant les vaccins contre la grippe qui s'offrent actuellement pour certains groupes d'âge et groupes à risque. Des précisions supplémentaires sur ces recommandations ainsi qu'une brève justification pour chacune d'elles sont énoncées ici. D'autres détails sur la préparation trivalente de FluMist® et sur Fludac® se trouvent dans les déclarations supplémentaires du CCNI portant sur chacun de ces produits⁽⁶⁴⁾⁽⁶⁵⁾. Vous trouverez de plus amples renseignements sur les vaccins antigrippaux quadrivalents dans la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour 2014-2015](#) et dans l'examen de la documentation sur les vaccins quadrivalents sur le [site Web du CCNI](#).

CONSIDÉRATIONS RELATIVES AUX ENFANTS

Il est recommandé d'administrer deux doses aux enfants de moins de 9 ans qui reçoivent le vaccin contre la grippe saisonnière pour la première fois afin d'assurer leur protection⁽⁶⁶⁾⁻⁽⁶⁸⁾. Plusieurs chercheurs ont examiné la question pour savoir s'il faut administrer ces deux doses initiales au cours de la même saison⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽⁶⁹⁾. Englund *et al.* ont fait état de taux d'immunogénicité comparables chez les enfants de 6 à 23 mois, qu'ils aient reçu les deux doses au cours de la même saison ou de deux saisons consécutives, lorsque les souches incluses dans le vaccin étaient les mêmes, ou pratiquement les mêmes, d'une année à l'autre⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. Les taux de séroprotection contre la composante B ont toutefois été considérablement réduits durant la deuxième saison, lorsque la lignée B avait été sensiblement modifiée, ce qui laisse croire que des changements importants dans la lignée B réduisent les avantages de la stimulation par la vaccination précédente⁽¹⁰⁾⁽¹²⁾. La question de l'efficacité de la primovaccination-rappel lorsque la lignée du virus B subit des modifications majeures d'une saison à l'autre devra donc faire l'objet d'études plus approfondies⁽⁷⁰⁾. Comme il est moins probable que les enfants de 6 à 23 mois aient déjà été sensibilisés au virus de la grippe, il est bon de s'assurer que les deux doses du vaccin ont été effectivement administrées aux enfants de ce groupe d'âge qui n'ont jamais été vaccinés.

Des données publiées et inédites semblent indiquer une amélioration modérée de la réponse immunitaire chez les nourrissons, sans qu'il y ait augmentation de la réactogénicité, après l'administration de doses complètes (0,5 ml) de vaccins antigrippaux inactivés sans adjuvant⁽⁷¹⁾⁽⁷²⁾. Cette amélioration modérée de la réponse anticorps, sans augmentation de la réactogénicité, est la raison qui justifie l'administration d'une dose complète du vaccin inactivé sans adjuvant chez les sujets de tous âges. Pour plus de renseignements, voir la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012](#).

Au moment de choisir un produit vaccinal pour ce groupe d'âge pédiatrique, il est important de tenir compte de ce qui suit :

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

Compte tenu de la disponibilité du VAQ, il importe d'évaluer le fardeau de la grippe de type B afin de prendre en considération l'effet de la protection conférée par un vaccin contenant les deux souches de lignée B. Selon les données de surveillance canadienne de 2001-2002 à 2012-2013, les souches de la grippe B représentaient 17 % des cas de grippe confirmés en laboratoire. Auparavant, en prévision de l'entrée du VAQ sur le marché canadien, le CCNI avait évalué que le fardeau de la grippe B était plus élevé chez les personnes de moins de 20 ans. Les enfants âgés de moins de 24 mois représentent environ 2 % de la population canadienne⁽⁷³⁾. Selon des données de laboratoire fondées sur des cas de 2001 à 2012, les

enfants âgés de 0 à 23 mois ont représenté en moyenne (à l'exception de 2009) 10,8 % des cas de grippe de type B signalés (taux variant de 8,3 % à 13,7 %). Parmi les cas graves (p. ex. hospitalisation, admission à l'unité de soins intensifs et décès), le virus grippal B a été confirmé chez 15,1 % des 58,2 % d'hospitalisations pédiatriques associées à la grippe (enfants âgés de 16 ans et moins), qui ont été signalées par le réseau IMPACT entre 2004-2005 et 2012-2013 (excluant la saison pandémique 2009-2010). Dans l'ensemble, la proportion d'hospitalisations dues au virus grippal B – par rapport à toutes les hospitalisations causées par la grippe – a été comparable à la proportion des cas de grippe de type B détectés dans la population générale pendant la même période. Pour obtenir des renseignements supplémentaires, veuillez consulter la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2014-2015](#).

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

Enfants de 6 à 23 mois

Il y a trois types de vaccins autorisés pour ce groupe d'âge : le VTI, le VAQ et le VTI avec adjuvant (VTIa).

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

Le VTIa est récemment devenu disponible aux fins d'utilisation chez les enfants âgés de 6 à 23 mois. Les données actuelles sur l'efficacité du VTIa par rapport à celle du VTI sans adjuvant ou du VAQ sans adjuvant sont insuffisantes pour déterminer l'avantage clinique relatif du VTIa. Les données probantes montrant que le VTIa est plus immunogène que les VTI sans adjuvant contre les virus de la grippe A sont limitées, mais concordent entre elles. En particulier, il a été démontré qu'une dose unique du VTIa est plus immunogène qu'une dose unique d'un VTI sans adjuvant. Toutefois, l'administration de deux doses du VTIa reste nécessaire pour obtenir une réponse immunitaire satisfaisante contre la grippe de type B. Les données sur l'innocuité ont montré que le VTIa était plus réactogène que les VTI sans adjuvant, provoquant chez les enfants 10 à 15 % de réactions locales et générales sollicitées en plus. Cependant, la plupart des réactions étaient légères et disparaissaient rapidement. (Voir la section V, Préparations offertes au Canada pour obtenir de plus amples renseignements sur les VTIa.)

Pour les enfants âgés de 6 à 23 mois, le CCNI recommande que, compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B, le VAQ soit utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI, avec ou sans adjuvant, devrait être utilisé.

Enfants et adolescents de 2 à 17 ans

Il y a trois types de vaccins autorisés pour ce groupe d'âge : le VTI, le VAQ et le VVAI.

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

Le CCNI recommande qu'un VVAI soit utilisé pour les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans en bonne santé, qui ne présentent pas de contre-indications à ce vaccin. Des données indiquent qu'il est préférable d'administrer le VVAI aux jeunes enfants (de moins de 6 ans)

parce que le VVAI trivalent serait plus efficace que le VTI (catégorie A), ce qui n'a pas été démontré aussi clairement chez les enfants plus âgés (catégorie I).

Selon les experts, les données comparatives sur l'efficacité qui appuyaient les recommandations privilégiant la préparation trivalente du VVAI s'appliquent également à la préparation quadrivalente du VVAI, car les processus de fabrication et le mécanisme immunologique du VVAI quadrivalent et des produits trivalents du VVAI sont les mêmes. Cette opinion d'experts est corroborée par les résultats des études de non-infériorité comparant les préparations trivalente et quadrivalente du VVAI, lesquelles étaient requises par les organismes de réglementation pour autoriser l'utilisation du VVAI-Q. De plus, on ne possède aucune donnée comparative sur l'efficacité potentielle et réelle du VTI ou du VAQ, et de la préparation quadrivalente du VVAI. On s'attend à ce que l'efficacité supérieure du VVAI par rapport à celle du VTI se prolonge après l'âge de 6 ans, mais les données probantes n'indiquent pas à quel âge précis l'efficacité des deux vaccins devient équivalente. Compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B chez les enfants, si le VVAI n'est pas disponible pour les personnes chez qui il est recommandé, le VAQ devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé.

Pour les enfants atteints d'une affection sous-jacente ou pour lesquels l'utilisation du VVAI est contre-indiquée, le CCNI recommande également que, compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B, le VAQ devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé. Plus particulièrement pour les enfants suivants :

- *Enfants en bonne santé* : Si le VVAI n'est pas disponible pour ceux chez qui il est jugé supérieur, le CCNI recommande maintenant qu'un VAQ soit utilisé dans ce groupe d'âge. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé.
- *Enfants immunodéprimés*, ce qui constitue une contre-indication à l'administration du VVAI : Compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B chez les enfants, le VAQ devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé.
- *Enfants souffrant d'asthme grave (selon la définition dans la section II sous Contre-indications et précautions) ou d'une respiration sifflante ayant nécessité une intervention médicale au cours des sept derniers jours* : Compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B chez les enfants, le VAQ devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé.
- *Enfants atteints d'autres affections chroniques*: Le VVAI peut être administré dans ce groupe. Si un vaccin inactivé est utilisé, compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B chez les enfants, le VAQ devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé.

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

Le CCNI recommande l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué chez les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans, en bonne santé et sans contre-indications à ce vaccin.

Tel qu'il a été mentionné précédemment, des données indiquent qu'il est préférable d'administrer le VVAI aux jeunes enfants (de moins de 6 ans) parce que le VVAI trivalent serait plus efficace que le VTI (catégorie A), ce qui n'a pas été démontré aussi clairement chez les enfants plus âgés (catégorie I). On s'attend à ce que l'efficacité supérieure du VVAI par rapport à celle du VTI se prolonge après l'âge de 6 ans, mais les données probantes n'indiquent pas à quel âge précis l'efficacité des deux vaccins devient équivalente.

Selon l'opinion d'experts, ceci devrait également s'appliquer au VVAI quadrivalent. Compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B chez les enfants, si le VVAI n'est pas disponible pour les personnes chez qui il est recommandé, le VAQ devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé.

Deux études ont comparé directement l'efficacité du VVAI et du VTI chez les jeunes enfants (jusqu'à 5 et 6 ans) et une autre a comparé l'efficacité du VVAI et du VTI chez des enfants asthmatiques âgés de 6 à 17 ans⁽⁷⁴⁾⁻⁽⁷⁶⁾. Le CCNI reconnaît qu'il y a des différences dans la quantité de données probantes sur les jeunes enfants et les enfants plus âgés. Il existe ainsi davantage de données qui comparent directement l'efficacité du VTI et du VVAI et qui montrent que le VVAI est plus efficace chez les enfants de moins de six ans que chez les enfants plus âgés. Qui plus est, les données attestant de la supériorité du VVAI chez les enfants de moins de six ans sont de qualité supérieure et les estimations de l'efficacité du vaccin sont également supérieures à celles obtenues de l'étude réalisée sur des enfants de 6 à 17 ans.

L'étude par Fleming *et al.* (2006), qui a porté sur 2 229 enfants asthmatiques âgés de 6 à 17 ans (âge moyen de 11 ans), a révélé que le VVAI était plus efficace que le VTI dans ce groupe d'âge⁽⁷⁴⁾. Ces résultats semblent valoir essentiellement pour le virus grippal B et se sont révélés non significatifs pour la souche H3N2. Bien que cette étude comporte certaines limites, du fait notamment qu'elle porte sur des enfants asthmatiques et que ses résultats pourraient donc ne pas s'appliquer à l'ensemble des enfants, elle présente également des points forts qui sont liés notamment au plan expérimental randomisé et à ses résultats confirmés par culture.

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

Le CCNI reconnaît également que le VVAI présente d'autres avantages pour les enfants, notamment le mode d'administration qui ne requiert aucune aiguille. De plus, comme il s'agit d'un vaccin vivant à virus entier répliquant qui est administré par voie intranasale, ce vaccin induit une immunité dans les muqueuses qui pourrait imiter plus fidèlement l'infection naturelle, ce qui pourrait lui conférer une efficacité supérieure à celle du VTI.

Enfants immunodéprimés

Le CCNI déconseille l'administration du VVAI aux personnes immunodéprimées (Recommandation du CCNI de catégorie D). Compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B chez les enfants, le VAQ devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé.

Les vaccins vivants sont généralement contre-indiqués chez les personnes immunodéprimées, à quelques exceptions près. Le CCNI conclut que les données probantes,

notamment sur l'innocuité et l'efficacité du VVAI chez les personnes immunodéprimées, sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de ce vaccin chez ces sujets. La préparation trivalente du VVAI a été administrée à quelque 170 enfants et adultes présentant une immunodépression légère à modérée due à une infection au VIH, ainsi qu'à dix enfants qui présentaient une immunodépression légère à modérée due à un cancer. Bien que ces études de faible envergure indiquent un profil d'innocuité comparable à celui observé chez les personnes en santé, le CCNI conclut, sur la base d'opinions d'experts, que l'usage du VVAI est contre-indiqué dans ce groupe de la population.

Enfants asthmatiques

Le CCNI recommande l'utilisation du VVAI chez les enfants de 24 mois et plus qui sont atteints d'une forme d'asthme non grave et stable. (Recommandation du CCNI de catégorie B).

Le VVAI ne devrait pas être administré aux sujets atteints d'asthme grave (c.-à-d. ceux qui reçoivent actuellement une glucocorticothérapie orale ou des doses élevées de glucocorticoïdes en inhalation ou qui présentent une respiration sifflante active) ni à ceux ayant une respiration sifflante qui a nécessité une intervention médicale au cours des sept jours précédant la vaccination.

Une étude sur le VVAI trivalent a révélé que le taux de respiration sifflante chez les enfants de 6 à 23 mois avait été plus élevé avec le VVAI qu'avec le VTI.⁽⁷⁷⁾ Des essais cliniques au cours desquels le VVAI a été administré à des enfants de deux ans et plus et à des adolescents asthmatiques n'ont révélé aucune différence significative entre le VVAI et le VTI, quant à l'exacerbation de l'asthme après la vaccination. De plus, plusieurs études ont démontré que le VVAI trivalent est bien toléré par les asthmatiques et que l'efficacité relative de ce vaccin est supérieure à celle du VTI, qu'il y ait concordance ou non entre les souches⁽⁷⁴⁾. L'examen fait par le CCNI des données probantes actuelles sur l'administration du VVAI aux enfants de deux ans et plus, qui sont asthmatiques et qui ont une respiration sifflante, appuie l'utilisation de ce vaccin chez les sujets atteints d'asthme stable et non grave; le CCNI déconseille toutefois l'administration du VVAI aux personnes atteintes d'asthme grave ou à celles qui présentent une respiration sifflante ayant nécessité une intervention médicale au cours des sept derniers jours. Compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B chez les enfants, le VAQ devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé.

Enfants atteints d'autres affections chroniques

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

Le nombre d'études sur l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin chez cette population est limité. D'après les examens réalisés par des experts, le VVAI devrait être aussi immunogène et efficace chez les enfants immunocompétents atteints d'affections chroniques que chez les enfants en bonne santé.

À l'heure actuelle, les données sont insuffisantes pour recommander le VVAI de préférence aux vaccins inactivés chez les enfants atteints d'affections chroniques. Si un vaccin inactivé est utilisé, compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B chez les enfants, le VAQ devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé.

Une étude canadienne menée par Boikos *et al.* (2014) durant la saison 2012-2013 a suivi une cohorte de 168 participants âgés de 2 à 18 ans atteints de fibrose kystique pendant 56 jours après l'administration du VVAI trivalent, afin d'évaluer l'innocuité du VVAI chez cette population (voir le tableau des données à l'annexe B)⁽⁷⁸⁾. Les sujets étaient exclus s'ils utilisaient des corticostéroïdes à action générale, étaient considérés comme immunodéprimés, ou s'ils avaient des polypes nasaux ou une rhinorrhée considérés comme suffisamment significatifs (par le vaccinateur) pour empêcher le VVAI d'atteindre la muqueuse nasale. Dans l'ensemble, le VVAI a été bien toléré par les participants à l'étude. La comparaison de la période à risque (0 à 28 jours après l'administration du VVAI) avec la période dénuée de risque (29 à 56 jours après l'administration du VVAI) n'a révélé aucune augmentation significative du taux de détériorations respiratoires incidentes [ratio des taux d'incidence (RTI) : 0,72 (IC à 95 % : 0,11, 4,27)] ou d'hospitalisations toutes causes confondues [RTI : 1,16 (IC à 95 % : 0,30, 4,81)]. Au moins un effet indésirable sollicité survenant au cours de la première semaine suivant la vaccination a été signalé chez 64 % des participants. Les symptômes les plus fréquemment signalés comprenaient : fièvre, écoulement nasal, congestion nasale, céphalées et fatigue. Treize cas de respiration sifflante ont été signalés [RR : 4,33 (IC à 95 % : 1,26, 14,93)], l'incidence la plus forte se produisant le jour de la vaccination. Parmi les 15 participants ayant signalé une rougeur aux deux yeux, 13 l'ont fait au cours des trois premiers jours suivant la vaccination; de même, tous les signalements d'œdème facial (n = 10) ont eu lieu au cours de la même période. La plupart de ces symptômes sont survenus dans les 24 heures suivant la vaccination et étaient compatibles avec un syndrome oculo-respiratoire.

La fibrose kystique est considérée comme un trouble hyper-inflammatoire; les enfants atteints de fibrose kystique, à moins d'être traités par des médicaments immunosuppresseurs, tels des corticostéroïdes à action générale à long terme, ne sont pas considérés comme des sujets immunodéprimés, c'est pourquoi ils peuvent recevoir le VVAI. Les conclusions de l'étude de Boikos *et al.* (2014) nous rassurent quant au fait que le VVAI est sans danger chez cette population.

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

ADULTES

Adultes de 18 à 59 ans

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

En ce qui concerne les adultes de ce groupe d'âge atteints de maladies chroniques, on peut utiliser le VTI ou le VAQ.

Pour plus de renseignements, voir la déclaration suivante du CCNI : *Recommandations relatives à l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué (FluMist®) : Déclaration complémentaire sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012.*

Adultes de 60 à 64 ans

Les vaccins pouvant être administrés aux adultes âgés de 60 à 64 ans atteints ou non d'affections chroniques sont le VTI et le VAQ.

Adultes de 65 ans et plus

Trois types de vaccins sont disponibles pour les adultes âgés de 65 ans et plus : le VTI, le VAQ et le VTI contenant l'adjuvant MF59.

Femmes enceintes

Le VTI et le VAQ peuvent être utilisés chez les femmes enceintes. Le CCNI considère que les deux types de vaccins sont acceptables. Étant donné le peu de données disponibles sur l'innocuité à l'heure actuelle, le VVAI, qui est un vaccin à virus vivant atténué, ne doit pas être administré aux femmes enceintes, mais on peut l'administrer aux femmes qui allaitent.

V. PRÉPARATIONS OFFERTES AU CANADA

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

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

VACCINS ANTIGRIPPAUX INACTIVÉS

Vaccins antigrippaux trivalents inactivés : vaccins sans adjuvant à injection intramusculaire (VTI)

Vaccins offerts à l'heure actuelle

- Agriflu[®] (Novartis)
- Fluviral[®] (GlaxoSmithKline)
- Fluzone[®] (Sanofi Pasteur)
- Influvac[®] (BGP Pharma ULC; remarque : les produits peuvent être encore étiquetés *Abbott*)
- Vaxigrip[®] (Sanofi Pasteur)

Efficacité potentielle et efficacité réelle

De nombreuses études prouvent l'efficacité du vaccin antigrippal, celui-ci étant plus efficace pour prévenir la grippe confirmée en laboratoire que les effets répondant à la définition clinique de la maladie⁽⁸⁴⁾. Chez des enfants en santé (âgés de 16 ou 18 ans ou moins, selon l'étude), une recension systématique et des méta-analyses ont révélé que l'efficacité du vaccin contre la grippe confirmée en laboratoire a varié de 59 à 82 %; de même, un examen de la documentation mené en 2013, étudiant l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin antigrippal chez des enfants en santé âgés de 5 à 18 ans, a révélé que, bien que variable, l'efficacité du vaccin antigrippal contre la grippe confirmée en laboratoire s'établissait le plus souvent entre 65 et 85 %⁽⁸⁵⁾⁻⁽¹⁰³⁾. L'efficacité contre la grippe sérologiquement confirmée a varié de 54 à 63 %, comparativement à un taux fluctuant entre 33 et 36 % pour ce qui est de l'efficacité contre la maladie clinique⁽¹⁰⁴⁾⁻⁽¹⁰⁶⁾. Dans l'ensemble, les études incluses

dans l'examen de la documentation de 2013 font peu mention de l'efficacité du vaccin contre le syndrome grippal chez les enfants en bonne santé, bien qu'une des six études ayant évalué ce facteur semble indiquer un taux d'efficacité variant de 68 à 85 %⁽⁸¹⁾⁽⁸²⁾⁽⁸⁴⁾⁽⁸⁸⁾⁽⁹²⁾⁽¹⁰²⁾.

Dans une revue systématique portant sur des adultes en santé, l'efficacité potentielle du vaccin antigrippal inactivé contre la grippe confirmée en laboratoire a été estimée à 80 % (IC à 95 %, de 56 à 91 %) et son efficacité réelle contre le syndrome grippal a été estimée à 30 % (IC à 95 %, de 17 à 41 %) lorsqu'il y avait une forte concordance entre les souches vaccinales et les souches en circulation⁽¹⁰⁴⁾. Deux autres études font état d'une efficacité légèrement moindre du vaccin, celle-ci ayant été estimée à 55 % (IC à 95 %, de 41 à 65 %) durant la saison 2006-2007⁽¹⁰⁸⁾ et à 68 % (IC à 95 %, de 46 à 81 %) durant la saison 2007-2008⁽¹⁰⁹⁾. L'efficacité du vaccin chez les adultes en santé a été établie à 50 % (IC à 95 %, de 27 à 65 %) durant certaines saisons au cours desquelles la souche du vaccin ne correspondait pas au virus en circulation; cette discordance est cependant relative et le degré de protection croisée devrait varier⁽⁽¹⁰⁵⁾⁻⁽¹⁰⁷⁾.

Chez les personnes âgées, l'efficacité du vaccin est environ la moitié de ce qu'elle est chez les adultes en santé et elle varie en fonction de la population à l'étude et des indicateurs de résultats⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁴⁾. Des revues systématiques montrent que le vaccin antigrippal réduit l'incidence de la pneumonie, des hospitalisations et des décès chez les personnes âgées⁽¹¹³⁾ et qu'il réduit les exacerbations chez les personnes atteintes de bronchopneumopathie chronique obstructive⁽¹¹⁰⁾.

Les études d'observation ont démontré que l'immunisation réduisait le nombre de visites médicales, d'hospitalisations et de décès chez les personnes à risque élevé de 18 à 64 ans⁽¹¹⁶⁾, le nombre d'hospitalisations pour une maladie cardiaque ou un AVC chez les personnes âgées⁽¹¹⁷⁾, et le nombre d'hospitalisations et de décès chez les personnes diabétiques de 18 ans et plus.⁽¹¹⁸⁾ Il convient toutefois d'interpréter avec prudence les études d'observation qui utilisent des résultats cliniques non spécifiques et qui ne tiennent pas compte des différences dans l'état fonctionnel ou dans les comportements en matière de santé⁽¹¹⁹⁾⁻⁽¹²³⁾.

L'efficacité du vaccin pourrait être plus faible chez certaines populations (p. ex. les personnes immunodéprimées, les personnes âgées) que chez les adultes en santé. Cependant, la possibilité d'une efficacité moindre ne devrait pas empêcher la vaccination des personnes à haut risque de morbidité associée à la grippe, puisque les personnes vaccinées sont encore plus susceptibles d'être protégées que celles qui ne le sont pas.

Selon une revue systématique et une méta-analyse réalisées en 2012 par Osterholm *et al.* et portant sur l'efficacité réelle et potentielle des vaccins, l'efficacité des VTI chez les adultes s'est révélée moindre que dans d'autres études⁽¹²⁴⁾. Les études incluses chez les 18 à 64 ans ont porté sur neuf saisons grippales, et l'efficacité commune du vaccin selon le modèle à effets aléatoires a été de 59 % (IC à 95 %, de 51 à 67 %). Les auteurs n'ont trouvé aucun article qui répondait à leurs critères d'inclusion quant à l'efficacité du VTI chez les enfants ou les adultes plus âgés. Ces auteurs ont constaté que l'efficacité réelle du vaccin contre la grippe saisonnière variait, 6 des 17 analyses examinées dans le cadre des neuf études ayant révélé une protection importante contre la grippe nécessitant une intervention médicale (patients hospitalisés et patients externes). Les conclusions des auteurs de cet examen peuvent toutefois être sujettes à interprétation en raison des critères d'inclusion restrictifs utilisés pour choisir les données probantes dans le cadre de cet examen. La méthodologie utilisée par le CCNI s'appuie sur des critères d'inclusion plus vastes pour le choix des

données probantes disponibles, de sorte que l'interprétation des données peut différer des autres examens.

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

Immunogénicité

L'administration intramusculaire du VTI entraîne la production d'anticorps circulants de classe IgG dirigés contre les protéines virales hémagglutinine et neuraminidase ainsi qu'une réponse plus limitée des lymphocytes T cytotoxiques. On croit que les réponses à médiation tant humorale que cellulaire jouent un rôle dans l'immunité contre la grippe.

Bien que l'on pense que l'immunité humorale joue un rôle déterminant dans la protection contre les infections, on reconnaît de plus en plus l'importance de l'immunité à médiation cellulaire, en particulier la réponse des lymphocytes T cytotoxiques aux composants viraux internes, dans la protection contre les complications graves de la grippe, en particulier celles associées aux variations dans les sous-types HA (liées à la cassure et à la dérive)⁽¹²⁵⁾. Il n'a pas été démontré que l'administration annuelle répétée du vaccin antigrippal nuit à la réponse immunitaire chez le sujet vacciné.

Considérations relatives aux études d'immunogénicité chez la population pédiatrique

Selon certaines études, il pourrait y avoir des différences d'immunogénicité entre les différents vaccins antigrippaux chez les jeunes enfants⁽⁷¹⁾⁽¹²⁶⁾⁻⁽¹²⁸⁾. Cependant, l'utilisation d'une dose de 0,5 ml d'un vaccin a déclenché une réponse immunitaire plus comparable qu'une dose de 0,25 ml chez les enfants de moins de 24 mois et les enfants non sensibilisés.

Dans l'ensemble, la signification clinique de ces constatations n'est pas claire, étant donné que l'efficacité des vaccins n'a pas été étudiée et qu'elle pourrait être inchangée même dans les cas où l'immunogénicité est plus faible. De même, il n'y a pas de critères d'homologation établis pour l'immunogénicité chez les jeunes enfants, puisqu'il n'y a généralement pas assez de renseignements sur l'immunité dans ce groupe d'âge. Les quatre études, qui ont fait l'objet d'un examen des différentes réponses immunologiques face aux différents produits, ont utilisé les critères d'homologation employés pour les adultes, lesquels n'ont pas indiqué une corrélation avec l'efficacité de 50 % chez les enfants. Il est important de noter que le CCNI recommande l'utilisation d'une dose de 0,5 ml pour toutes les personnes qui reçoivent un vaccin antigrippal inactivé sans adjuvant, y compris les jeunes enfants, ce qui semblerait atténuer la diminution de la réaction immunitaire observée dans les études réalisées avec une dose de 0,25 ml. En raison du manque d'informations, il n'y a aucun changement aux recommandations de produit à l'heure actuelle, et tous les produits approuvés pour la population pédiatrique peuvent être utilisés pour l'immunisation contre la grippe des enfants.

Considérations relatives aux personnes âgées et aux personnes immunodéprimées

S'il est vrai que la réponse immunitaire initiale des personnes âgées peut être plus faible contre certaines composantes du vaccin antigrippal comparativement à celle observée dans d'autres groupes d'âge, un examen documentaire n'a pas mis en évidence de baisse subséquente des anticorps qui serait plus rapide chez les personnes âgées que dans les groupes plus jeunes⁽¹²⁹⁾.

La vaccination antigrippale peut entraîner la production d'anticorps protecteurs chez un pourcentage important d'adultes et d'enfants présentant un déficit immunitaire, notamment les greffés, les sujets atteints d'une maladie proliférative du système hématopoïétique ou lymphatique et les patients porteurs du VIH⁽¹³⁰⁾⁻⁽¹³³⁾.

La plupart des études montrent que l'administration, durant la même saison, d'une deuxième dose du vaccin antigrippal aux personnes âgées ou à d'autres sujets dont la réponse immunitaire pourrait être compromise ne renforce pas l'immunité de façon cliniquement significative⁽¹²⁸⁾⁻⁽¹³²⁾.

Sécurité

On n'a observé aucune augmentation des cas de fièvre ni d'autres symptômes généraux chez les adultes en bonne santé ayant reçu le VTI par rapport à ceux qui avaient reçu un placebo. Le VTI est sûr et bien toléré chez les enfants en santé. Des réactions locales bénignes au site d'injection, surtout une sensibilité, sont observées chez au plus 7 % des enfants en santé de moins de 3 ans. Une fièvre peut apparaître après la vaccination chez 12 % et moins des enfants vaccinés âgés de 1 à 5 ans.

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

Vaccins offerts à l'heure actuelle

- Flulaval[®] Tetra (GlaxoSmithKline)
- Fluzone[®] quadrivalent (Sanofi Pasteur)

Efficacité potentielle et efficacité réelle

D'après un examen documentaire sur les vaccins antigrippaux quadrivalents mené par le CCNI, à ce jour, une seule étude a mesuré l'efficacité potentielle des VAQ. Dans cette étude, l'efficacité a été estimée à 59 % chez les enfants de trois à sept ans, par comparaison avec les enfants ayant reçu un vaccin contre l'hépatite A⁽¹³⁸⁾. Aucune documentation n'a été trouvée comparant l'efficacité potentielle directe, ou encore, d'études d'efficacité comparant directement les vaccins trivalents et quadrivalents, inactivés ou vivants atténués.

Immunogénicité

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

Selon certaines données inédites que les fabricants ont présentées au CCNI, la réponse immunitaire contre les virus H3N2 et H1N1 a différé, selon que les sujets avaient reçu le VAQ ou le VTI. À titre d'exemple, dans une étude réalisée par un fabricant sur des enfants âgés de 6 à 35 mois, les taux de séroconversion et de séroprotection contre les virus H1N1 et H3N2 ont été beaucoup plus élevés chez les sujets qui avaient reçu le VAQ que chez ceux à qui l'on avait administré le VTI. Il est à noter que les VAQ et les VTI de cette étude ont été fabriqués

selon des processus différents. Une autre étude réalisée par un fabricant différent auprès de personnes âgées de 65 ans et plus a révélé que le taux de séroconversion contre le virus H1N1 était statistiquement plus faible après l'administration du VAQ que du VTI. Les moyennes géométriques des titres pour le H1N1 étaient légèrement plus faibles après l'administration du VAQ que du VTI; toutefois, statistiquement, ce résultat n'était pas inférieur. Les chercheurs n'ont pas expliqué davantage ces résultats. Il convient par ailleurs de préciser que le nombre de patients dans ces études est relativement faible et que l'on ne connaît pas encore l'importance clinique de ces résultats. Comme il a été mentionné précédemment, on ne possède aucune donnée comparative sur l'efficacité potentielle et réelle du VTI et du VAQ.

Durant les essais de phase III, les sujets ayant reçu les vaccins trivalents ont présenté une certaine réponse immunitaire moindre contre la souche B absente des vaccins trivalents. Durant une étude réalisée sur des adultes, les vaccins trivalents et quadrivalents ont tous deux satisfait aux critères des lignes directrices du CHMP et du CBER, y compris ceux qui s'appliquent à la souche absente du vaccin trivalent. Dans toutes les autres études, le vaccin trivalent n'a pas satisfait à au moins un des critères de séroprotection ou de séroconversion contre la souche B absente. Selon certaines hypothèses, on observerait un certain degré de réactivité croisée entre les souches de type B. Cette protection croisée contre l'infection par une lignée, qui serait conférée par la vaccination contre l'autre lignée, reste toutefois à confirmer, mais elle devrait être faible⁽¹³⁴⁾.

Sécurité

Durant les essais de phase III du VAQ, les taux d'effets indésirables provoqués par les vaccins trivalents et quadrivalents ont été dans l'ensemble comparables et se situaient dans les taux prévus. La plupart de ces études n'ont toutefois porté que sur un nombre limité de patients. Comme les vaccins quadrivalents ont un contenu antigénique supérieur à celui des vaccins trivalents, un suivi devra être fait durant les essais de phase IV et la surveillance post-commercialisation pour déterminer si les vaccins quadrivalents augmentent la réactogénicité.

Vaccins antigrippaux trivalents inactivés : vaccins avec adjuvant à injection intramusculaire (VTI)

Vaccins offerts à l'heure actuelle

- Flud[®] (Novartis)
- Flud Pédiatrique^{MC} (Novartis)

1. Flud[®] (Novartis)

Efficacité potentielle et efficacité réelle

Dans une étude de phase III randomisée et à l'insu de l'observateur dans laquelle on a comparé l'innocuité et l'immunogénicité d'un vaccin antigrippal contenant l'adjuvant MF59 et d'un vaccin antigrippal sans adjuvant administré à des adultes âgés ≥ 65 ans, aucune différence importante n'a été observée au chapitre de l'efficacité clinique des VTI avec adjuvant et sans adjuvant pour le syndrome grippal⁽¹⁴⁰⁾. Cette étude ne visait toutefois pas à estimer l'efficacité des vaccins contre les effets confirmés en laboratoire.

Selon les quelques études d'observation qui ont été effectuées, il semble que le risque d'hospitalisation en raison de la grippe et de ses complications pour les personnes âgées soit moindre chez les sujets ayant reçu Flud[®] que chez ceux qui n'ont pas été vaccinés ou ceux qui ont reçu un vaccin sous-unitaire trivalent inactivé sans adjuvant. Ces études comportent

toutefois des limites méthodologiques importantes qui en compliquent l'interprétation⁽⁶⁵⁾⁽⁸⁰⁾⁻⁽⁸³⁾⁽¹⁴¹⁾.

Une étude d'observation canadienne réalisée en Colombie-Britannique par Van Buynder *et al.* a comparé l'efficacité du Flud[®] et du VIT à réduire la grippe confirmée en laboratoire chez les personnes âgées⁽¹⁴²⁾. Durant la première année de cette étude (saison 2011-2012), l'étude communautaire cas-témoin a porté sur des personnes âgées relevant de trois autorités sanitaires. Pour faire partie de cette étude, les participants devaient être âgés de 65 ans et plus, avoir manifesté un syndrome grippal et avoir subi un prélèvement et un test pour la grippe. Les participants incluaient des personnes âgées vivant dans des établissements de soins de longue durée et d'autres vivant dans la collectivité. Le test de dépistage de la grippe a été effectué dans le cadre des soins cliniques de routine. Les cas désignaient les personnes dont les tests de dépistage de la grippe étaient positifs, alors que les témoins étaient ceux ayant obtenu un test négatif. Le choix du vaccin administré a été déterminé sur la base de facteurs externes, notamment l'emplacement géographique et la disponibilité des vaccins, et ces facteurs n'ont pas été pris en compte. Il y a eu au total 84 cas et 198 témoins, ce que les auteurs ont qualifié de très petit échantillon, qu'ils ont attribué au faible niveau d'activité grippale dans la collectivité cette année-là. Les résultats montrent que, dans une variété d'analyses multivariées, Flud[®] avait un taux d'efficacité de 58 % (IC à 95 %, de 5 % à 82 %), alors que le taux d'efficacité du VTI était de 24 % (IC à 95 %, de -129 % à 75 %) (communication personnelle, P. Van Buynder, décembre 2013). Cette étude n'a pas évalué la protection contre l'hospitalisation. Cette étude s'est poursuivie durant une deuxième année, et les autres résultats seront examinés après leur publication. Les limites de la méthodologie de cette étude devraient être prises en considération durant l'interprétation des résultats.

Immunogénicité

Le mécanisme d'action de l'adjuvant MF59 n'est pas bien établi et il a surtout été étudié dans des modèles *in vitro* et murins. Il ressort de ces études que l'adjuvant MF59 pourrait agir différemment des adjuvants à base d'aluminium. Ces études montrent que l'adjuvant MF59 agit localement au niveau des fibres musculaires pour créer un environnement immuno-stimulateur au point d'injection⁽¹⁴³⁾. L'adjuvant MF59 accroît l'influx de phagocytes (p. ex. macrophages et monocytes) au point d'injection. Les phagocytes ainsi recrutés sont stimulés encore plus par l'adjuvant, ce qui a pour effet d'accroître la production de chimiokines pour attirer un plus grand nombre de cellules immunitaires innées et de provoquer la différenciation des monocytes en cellules dendritiques⁽¹⁴⁴⁾⁽¹⁴⁵⁾. L'adjuvant MF59 facilite ensuite l'internalisation de l'antigène par ces cellules dendritiques⁽¹⁴⁵⁾⁽¹⁴⁶⁾. Le nombre globalement plus élevé de cellules disponibles localement augmente la probabilité d'interaction entre une cellule présentatrice de l'antigène et l'antigène lui-même, assurant ainsi un transport plus efficace de l'antigène vers les ganglions lymphatiques et améliorant de ce fait la stimulation des lymphocytes T⁽¹⁴⁵⁾.

Selon les données d'essais comparatifs randomisés, Flud[®] induit une immunogénicité supérieure et une réactivité croisée plus étendue que les vaccins sous-unitaires sans adjuvant, chez les adultes de 65 ans et plus. Dans la récente étude de Frey *et al.* (2014), le VTI sous-unitaire avec adjuvant a déclenché une réponse anticorps sensiblement plus élevée que le VTI sous-unitaire sans adjuvant, en particulier contre le virus A/H3N2, bien que la supériorité en fonction de critères prédéfinis n'ait pas été obtenue formellement⁽¹⁴⁰⁾. Ce vaccin a également affiché des résultats semblables, quoique moins uniformes, pour ce qui est de l'amélioration de la réponse anticorps par rapport au vaccin à virion fragmenté, qui est le type de vaccin antigrippal le plus souvent utilisé au Canada. Les études comparant Flud[®] au vaccin à virion fragmenté ont porté généralement sur le vaccin Mutagrip[®], lequel n'est pas

disponible au Canada. La seule étude ayant comparé Flud® et Vaxigrip® indique des taux de séroprotection et de séroconversion comparables contre le virus H3N2, ainsi qu'une réponse immunitaire plus élevée contre les virus H1N1 et B chez les personnes de moins de 75 ans ayant reçu Flud®⁽¹⁴⁷⁾. Des taux de séroprotection et de séroconversion plus élevés ont aussi été observés pour les trois souches, chez les personnes de 75 ans et plus qui avaient reçu Flud®. Lors d'un essai clinique randomisé comparant Intanza® (VTI par voie intradermique) à Flud® chez les participants âgés de 65 ans et plus, la non-infériorité du vaccin par voie intradermique comparativement au vaccin contenant l'adjuvant a été démontrée pour les souches des A/H1N1 et B à l'aide de la méthode d'inhibition de l'hémagglutinine (IH) et pour les trois souches à l'aide du test d'hémolyse radiale simple (HRS)⁽¹⁴⁷⁾.

Une étude canadienne menée par le Réseau de recherche sur l'influenza de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et des Instituts de recherche en santé sur le Canada (IRSC), soit le PCIRN, a examiné l'immunogénicité des vaccins Flud® (vaccin inactivé trivalent avec adjuvant [VTIa]), Intanza 15® (VTI-ID) et Agriflu® (VTI sous-unitaire) chez des personnes ambulatoires âgées de 65 ans et plus qui vivaient dans la collectivité⁽¹⁴⁴⁾. Il s'agit d'une étude comparative randomisée qui a porté sur 911 participants. Les titres d'anticorps de base dirigés contre la souche B (Brisbane) étaient trop élevés pour obtenir une évaluation significative de la réponse après la vaccination. En ce qui a trait au virus H1N1, les taux de séroprotection mesurés par l'épreuve d'IH ont été beaucoup plus élevés après l'administration du VTIa qu'après l'utilisation d'autres vaccins; cette hausse n'a toutefois pas été corroborée par le test d'HRS. Quant au virus H3N2, les taux de séroprotection mesurés à la fois par IH et HRS ont été beaucoup plus élevés après l'administration du VTIa qu'avec d'autres vaccins, mais aucune différence significative n'a été observée entre le VTI-ID et le VTI sous-unitaire. Durant l'essai de microneutralisation (MN), des titres d'anticorps ≥ 40 contre le virus H3N2 ont été plus souvent observés après l'administration du VTIa qu'après l'utilisation d'autres vaccins. Les titres moyens géométriques (TMG) contre les deux virus A ont été les plus élevés après l'administration du VTIa. Lorsque les réponses immunitaires ont été comparées selon les critères établis pour l'homologation des vaccins antigrippaux chez les personnes âgées, les trois vaccins ont satisfait au critère de séroprotection contre chaque virus (test d'IH et d'HRS). Selon le test d'IH, les vaccins VTIa et VTI-ID ont tous deux satisfait au critère de séroconversion et au critère relatif au facteur d'augmentation de la moyenne géométrique en regard des virus de type A. Le VTI n'a toutefois pas satisfait au critère de séroconversion en regard du virus H3N2. Selon le test d'HRS, le critère relatif au facteur d'augmentation de la moyenne géométrique n'a pas été atteint pour aucun des virus après l'administration du VTI-ID ou du VTI, mais il a été atteint contre les virus de type A après l'administration du VTIa. Bien que statistiquement significatives, les différences dans les taux de séroprotection et les ratios des TMG observés après l'utilisation du VTIa ou du VTI ont été modestes. On ne sait pas encore avec certitude si cela se traduira par une meilleure protection contre l'infection.

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

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

Sécurité

Le VTI contenant l'adjuvant MF59 produit des réactions locales au site d'injection (douleur, érythème et induration) beaucoup plus fréquemment que les vaccins sans adjuvant, mais elles sont considérées bénignes et passagères. Les réactions générales (myalgie, céphalée, fatigue et malaise) associées à Flud[®] surviennent à une fréquence comparable ou supérieure à celles observées avec les vaccins sans adjuvant et sont considérées comme d'intensité légère à modérée, et passagères.

2. Flud Pédiatrique^{MC} (Novartis)

Efficacité potentielle et efficacité réelle

La *Revue de la documentation portant sur l'utilisation du vaccin contre la grippe Flud Pédiatrique[®] chez les enfants âgés de 6 à 72 mois* réalisée par le CCNI n'a révélé qu'un seul essai d'efficacité du VTla chez les enfants âgés de 6 à moins de 72 mois⁽¹⁴⁹⁾. Toutefois, plusieurs considérations relatives à l'applicabilité de cet essai ont été notées. Premièrement, l'Agence européenne des médicaments a déterminé un certain nombre de problèmes critiques liés à la gestion de l'essai, à la qualité des données et au traitement de celles-ci dans certains des centres de l'essai, pendant une inspection des bonnes pratiques cliniques menée dans le cadre du processus d'autorisation en Europe⁽¹⁵⁰⁾. Comme le montre la monographie de produit, les données d'efficacité de l'essai d'efficacité, bien que disponibles, n'ont pas été prises en compte lorsqu'il a été question d'autoriser le vaccin au Canada.

Deuxièmement, au cours de cet essai, le VTI sans adjuvant comparateur a généré – dans une étude non liée à celui-ci – une réponse immunitaire plus faible que celle obtenue au moyen d'un autre VTI sans adjuvant durant la saison 2006-2007⁽¹²⁷⁾⁽¹⁵¹⁾. On ne connaît pas avec certitude les conséquences de ces résultats sur la protection clinique. Enfin, la dose de 0,25 ml du vaccin comparateur qui a été administrée aux enfants de moins de 36 mois dans le cadre de l'étude est inférieure à la dose de 0,5 ml de vaccin antigrippal non adjuvanté recommandée pour ce groupe d'âge au Canada.

Une nouvelle analyse réalisée en excluant les centres d'essai concernés n'a montré aucun changement notable par rapport aux résultats initiaux⁽¹⁵²⁾. Après avoir examiné cette information, le CCNI continue de penser que les problèmes susmentionnés concernant cet essai devraient être pris en considération pour l'évaluation des résultats de l'étude.

Immunogénicité

Chez les enfants, les données probantes montrant que le VTla est plus immunogène que les VTI sans adjuvant comparables contre les virus de la grippe A sont limitées, mais concordent entre elles⁽¹⁴⁹⁾⁽¹⁵³⁾⁻⁽¹⁵⁷⁾. En particulier, il a été démontré qu'une dose unique du VTla est plus immunogène qu'une dose unique d'un VTI sans adjuvant. Toutefois, deux doses de VTla sont encore nécessaires pour obtenir une réponse immunitaire satisfaisante contre la grippe de type B.

Presque toutes les études comprises dans la *Revue de la documentation portant sur l'utilisation du vaccin contre la grippe Flud Pédiatrique^{MC} chez les enfants âgés de 6 à 72 ans* ont utilisé des préparations vaccinales de 0,25 ml chez les enfants de 6 à 35 mois, à la fois pour le vaccin avec adjuvant et le vaccin comparateur sans adjuvant contre la grippe. Une étude a utilisé un plan factoriel de dosage comparant les versions avec et sans adjuvant des VTI et des VAQ contre la grippe saisonnière chez des enfants âgés de 6 à 36 mois⁽¹⁵⁵⁾. Les données sur l'immunogénicité ont été présentées pour le VTla (n = 27) à 0,25 ml, et pour le VTI ou le VAQ sans adjuvant à 0,5 ml, ces deux vaccins formant un seul et même groupe

(n = 50). Le VT1a à une dose de 0,25 ml a généré une meilleure réponse immunitaire après la première et la deuxième doses, comparativement aux mêmes doses du VT1/VAQ sans adjuvant à une dose de 0,5 ml. Les données supplémentaires fournies par les auteurs, séparant le VT1 sans adjuvant (n = 22) et le VAQ sans adjuvant (n = 28), ont montré une réponse immunitaire semblable ou supérieure en faveur du VAQ comparativement au VT1. Il convient de noter que les participants qui avaient reçu le VT1a étaient, en moyenne, plus âgés que ceux des groupes VT1 et VAQ sans adjuvant (ce qui peut favoriser une meilleure réponse immunitaire) et que les résultats sont basés sur des échantillons de petite taille.

Le CCNI recommande une dose de 0,5 ml de VT1 sans adjuvant ou de VAQ sans adjuvant pour tous les groupes d'âge. Même s'il est possible de connaître la portée des résultats immunologiques d'une dose de 0,25 ml de VT1a par rapport à ceux d'une dose de 0,5 ml de VT1 sans adjuvant ou de VAQ sans adjuvant chez les 6 à moins de 24 mois, on ne sait pas avec certitude si la réponse immunitaire humorale plus forte induite par le VT1a dans un essai au nombre très limité de participants peut se traduire par un avantage important dans la prévention de la grippe ou de ses complications.

Sécurité

Les données sur l'innocuité pour les enfants cadrent avec celles du profil d'innocuité des VT1a pour les adultes. Dans les essais menés chez des enfants, le VT1a s'est révélé plus réactogène que le VT1 sans adjuvant, les receveurs présentant de 10 à 15 % plus de réactions locales et générales sollicitées⁽¹⁵⁸⁾. Cependant, la plupart des réactions étaient légères et disparaissaient rapidement.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de données sur les effets à long terme ou sur l'administration répétée des vaccins antigrippaux avec adjuvant chez les enfants. L'événement le plus important lié à l'utilisation d'un vaccin antigrippal avec adjuvant chez les enfants a été l'augmentation du risque de narcolepsie ayant été associé à l'utilisation du vaccin contre la grippe pandémique H1N1 contenant l'adjuvant ASO3. Une étude publiée en décembre 2014, dans laquelle deux produits vaccinaux avec adjuvant contre la grippe H1N1 étaient comparés, a laissé indiquer que le mécanisme à médiation immunitaire sous-jacent pourrait ne pas être déclenché par l'adjuvant, mais bien par un autre composant du vaccin, soit l'antigène viral H1N1⁽¹⁵⁹⁾. Cependant, le vaccin pandémique était un vaccin avec adjuvant à une seule souche administré au cours d'une seule saison, et on ne connaît pas les effets qu'aurait un vaccin avec adjuvant à plusieurs souches ou un vaccin avec adjuvant administré pendant plus d'une saison chez les jeunes enfants.

Une étude a utilisé un plan factoriel de dosage et a inclus les versions avec et sans adjuvant des VT1 et des VAQ contre la grippe saisonnière chez des enfants âgés de 6 à 36 mois⁽¹⁵⁵⁾. Dans l'ensemble, il n'y a eu aucune indication d'un risque accru d'effets indésirables découlant d'une augmentation de la dose de l'adjuvant MF59 ou de la dose de l'antigène, ou de l'ajout d'une deuxième souche grippale B. Cependant, la réactogénicité des préparations de 15 µg était légèrement plus élevée pour les vaccins avec et sans adjuvant, comparativement aux préparations de 7,5 µg.

VACCINS ANTIGRIPPAUX VIVANTS ATTÉNUÉS (VVAI)

Vaccins offerts à l'heure actuelle

- Flumist[®] quadrivalent (AstraZeneca) – vaccin vivant atténué

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

Effacité potentielle et efficacité réelle

Un certain nombre d'études (VVAI contre placebo et VVAI contre VTI) ont été menées sur des enfants et des adultes. Deux études ont comparé directement l'efficacité du VVAI et du VTI chez les jeunes enfants (jusqu'à 5 et 6 ans) et une autre a comparé l'efficacité du VVAI chez des enfants asthmatiques âgés de 6 à 17 ans⁽⁷⁴⁾⁻⁽⁷⁶⁾. Le CCNI reconnaît qu'il y a des différences dans la quantité de données probantes sur les jeunes enfants et les enfants plus âgés. Il existe ainsi davantage de données qui comparent directement l'efficacité du VTI et du VVAI et qui montrent que le VVAI est plus efficace chez les enfants de moins de six ans que chez les enfants plus âgés. Qui plus est, les données attestant de la supériorité du VVAI chez les enfants de moins de 6 ans sont de qualité supérieure et les estimations de l'efficacité du vaccin sont également supérieures à celles obtenues de l'étude réalisée sur des enfants de 6 à 17 ans. Contrairement à ce que l'on constate chez les enfants, la plupart des études comparatives effectuées chez des personnes âgées de 18 à 59 ans montrent soit que le VVAI et le VTI ont une efficacité potentielle similaire, soit que le VTI est plus efficace⁽⁶⁴⁾. Pour plus de renseignements sur les motifs justifiant l'utilisation du VVAI, veuillez consulter la section IV.

De plus, on ne possède aucune donnée comparative sur l'efficacité potentielle et réelle du VTI ou du VAQ, et de la préparation quadrivalente du VVAI.

Une réduction de l'efficacité du VVAI (préparation quadrivalente) chez les enfants, globale et par rapport aux vaccins inactivés, a été signalée au cours de la saison grippale 2013-2014 aux États-Unis contre la grippe A (H1N1). Les enquêtes menées par le fabricant ont déterminé que cette réduction de l'efficacité est fort probablement attribuable à une diminution de la stabilité de la séquence de la région tige de l'hémagglutinine de la souche vaccinale A/California (H1N1). Les tests de stabilité thermique ont révélé que cette stabilité réduite a entraîné une dégradation de la souche lorsque cette dernière a subi des écarts de température durant le transport ou l'entreposage. Le fabricant a indiqué que la souche A/California (H1N1) utilisée dans cette préparation du VVAI sera remplacée au cours de la saison grippale de 2015-2016 par une souche plus stable sur le plan thermique. Il est peu probable que ne surviennent, au Canada, des écarts de température durant le transport ou l'entreposage qui ne sont pas documentés par le fabricant ni portés à l'attention des centres de dépôt provinciaux ou territoriaux, car, selon les modalités contractuelles, l'agent contractuel (c.-à-d. le fabricant) est tenu de maintenir les températures requises pendant le transport, du

point de départ du fabricant jusqu'au point d'arrivée des utilisateurs identifiés (c.-à-d. les dépôts provinciaux et territoriaux), et de fournir les preuves à l'appui provenant de l'analyse des données de l'appareil de contrôle de la température ou des registres du transporteur, selon le cas.

Selon les renseignements recueillis par le Réseau sentinelle de surveillance de l'influenza et des autres virus respiratoires, un problème semblable n'a pas été observé au Canada avec le vaccin antigrippal trivalent vivant atténué, mais cette observation doit être interprétée avec prudence en raison du petit nombre de personnes ayant reçu le VVAI et qui sont disponibles pour une analyse. Ce point continue de faire l'objet d'une surveillance par le CCNI.

Le CCNI a passé en revue les renseignements disponibles à ce sujet, y compris les données canadiennes, et continue de recommander l'utilisation préférentielle du VVAI chez les enfants (voir la section IV, Choix du vaccin). Le VVAI continuera d'être surveillé afin d'évaluer si les problèmes liés à la faible efficacité du vaccin ont été entièrement résolus grâce au changement proposé à la souche du vaccin.

Immunogénicité

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

Des études ont montré que la réponse anticorps mesurée par l'épreuve d'IH après l'administration du VVAI trivalent était prédictive d'une protection, bien que des études sur l'efficacité potentielle aient indiqué une protection malgré l'absence d'une réponse immunitaire importante⁽⁶⁴⁾. Dans ces études, chez les enfants, l'immunogénicité du VVAI s'est révélée égale, voire supérieure, à celle du VTI pour les trois souches du virus tandis que, chez les adultes, le VTI a généralement conféré une protection plus grande que le VVAI. Les taux de séroconversion au VVAI ont également été plus élevés chez les sujets initialement séronégatifs que chez ceux qui étaient séropositifs au départ, et ce, tant chez les enfants que chez les adultes, car l'immunité préexistante peut nuire à la réponse à un vaccin vivant. Pour plus de renseignements, voir les justifications énoncées ci-après ainsi que la déclaration complémentaire du CCNI concernant FluMist[®].

La préparation quadrivalente du VVAI s'est révélée non inférieure à la préparation trivalente, tant chez les enfants que chez les adultes. Les enfants ayant reçu le vaccin quadrivalent ont présenté une meilleure réponse immunitaire contre la souche B, qui n'est présente que dans le vaccin quadrivalent⁽¹⁶⁰⁾⁻⁽¹⁶²⁾.

Innocuité

Les effets secondaires qu'éprouvent le plus souvent les personnes ayant reçu le VVAI trivalent sont la congestion nasale et l'écoulement nasal, lesquels sont également attendus avec la préparation quadrivalente. Dans une vaste étude sur l'efficacité potentielle du VVAI, ce n'est que dans le groupe des enfants de moins de 24 mois que la respiration sifflante a été plus fréquente après le VVAI trivalent qu'après le VTI⁽⁶⁴⁾. On s'attend à ce que la situation soit la même chez les receveurs du VVAI quadrivalent.

Les études portant sur la préparation trivalente de FluMist[®] ont montré que le virus vaccinal peut être récupéré par écouvillonnage nasal chez les enfants et les adultes après la

vaccination (excrétion du virus). La fréquence de l'excrétion diminue avec l'âge et le temps écoulé depuis la vaccination. L'excrétion virale est généralement inférieure aux niveaux requis pour transmettre l'infection, bien qu'on ait observé de rares cas de transmission de virus vaccinaux excrétés d'une personne vaccinée à une autre non vaccinée. Pour plus de renseignements sur le VVAI et l'excrétion virale, voir la [déclaration complémentaire du CCNI concernant FluMist®](#).

ADMINISTRATION CONCOMITANTE D'AUTRES VACCINS

Le CCNI a examiné le risque d'interférence immunitaire lorsque les vaccins vivants sont administrés de façon séquentielle au cours d'une courte période (moins de quatre semaines). Lorsque deux vaccins vivants à administration parentérale doivent être administrés, le CCNI recommande généralement de le faire le même jour ou sinon à au moins quatre semaines d'intervalle⁽¹⁶³⁾. Cette décision est grandement fondée sur une seule étude, réalisée en 1965, qui a démontré la présence d'une interférence immunitaire entre le vaccin contre la variole et le vaccin contre la rougeole, administrés à 9 à 15 jours d'intervalle. Les études subséquentes ont montré des résultats contradictoires relativement à l'interférence entre les vaccins vivants⁽¹⁶⁴⁾⁻⁽¹⁶⁷⁾.

Une recherche documentaire a été effectuée afin d'extraire des données cliniques sur l'interférence immunitaire entre le VVAI et d'autres vaccins vivants atténués (par voie orale ou par voie parentérale), administrés à moins de quatre semaines d'intervalle. Aucune étude n'a été trouvée. Trois études comprenaient des données sur l'administration concomitante du VVAI avec le vaccin ROR (rougeole, oreillons et rubéole), le vaccin contre la varicelle et les vaccins antipoliomyélitiques oraux⁽¹⁵⁾⁻⁽¹⁷⁾. Bien que les effets sur l'efficacité du vaccin n'ont pas été évalués, aucune de ces études n'a révélé d'interférence immunitaire cliniquement significative. Une étude a signalé une diminution statistiquement, mais non cliniquement, significative des taux de séroréaction à l'antigène rubéoleux.

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

Étant donné le manque de données sur l'interférence immunitaire, en se fondant sur l'avis d'experts, le CCNI recommande que le VVAI soit administré en même temps que d'autres vaccins vivants atténués ou des vaccins inactivés, ou en tout temps avant ou après l'administration de ces vaccins. Le CCNI reconnaît que certains vaccinés peuvent choisir d'administrer le VVAI et d'autres vaccins vivants simultanément ou à au moins quatre semaines d'intervalle, afin d'éviter toute possibilité d'interférence immunitaire. Il est également possible d'administrer un vaccin antigrippal inactivé (VTI ou VAQ).

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

AUTRES CONSIDÉRATIONS CONCERNANT L'INNOCUITÉ DU VACCIN

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

Personnes allergiques aux œufs

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

Les données qui appuient cette recommandation sont tirées de DesRoches *et al.* (2012)⁽¹⁶⁸⁾ et de Greenhawt *et al.* (2012).⁽¹⁶⁹⁾ DesRoches *et al.* ont mené deux études, soit une étude de cohorte prospective (durant les saisons grippales 2010-2011 et 2011-2012) dans cinq hôpitaux canadiens et une étude de cohorte rétrospective (saisons grippales 2007-2008, 2008-2009 et 2009-2010) dans un hôpital canadien. Ces études ont notamment porté sur des patients allergiques aux œufs, y compris des personnes atteintes d'une allergie grave définie par la manifestation d'une réaction anaphylactique ou de symptômes cardiorespiratoires après l'ingestion d'œufs. Pour ces deux études, les patients ont été examinés immédiatement avant la vaccination par Fluviral[®] et ils ont été gardés en observation pendant 60 minutes avant d'être réexaminés. Durant les cinq saisons grippales à l'étude, 457 doses du VTI contre la grippe saisonnière ont été administrées à 367 patients dont 132 (153 doses) avaient des antécédents d'allergie grave aux œufs. Quatre patients ont manifesté des symptômes bénins de type allergique après avoir reçu un vaccin contre la grippe (un cas d'urticaire, deux cas de vomissements et un cas d'eczéma), mais aucun n'a manifesté d'effets indésirables après avoir reçu le vaccin alors recommandé. Bien que 13 patients aient présenté de légers symptômes de type allergique dans les 24 heures suivant la vaccination, aucun des 367 patients n'a fait de réaction anaphylactique.

DesRoches *et al.* ont également fait un examen de la documentation sur les patients allergiques aux œufs qui avaient été vaccinés. Ils ont recensé au total 26 études, représentant 4 729 doses de vaccin antigrippal administré à 4 172 patients allergiques aux œufs, dont 513 qui présentaient une allergie grave. Aucun des 4 172 patients n'a fait de réaction anaphylactique après avoir reçu le vaccin contre la grippe. En ce qui a trait aux 597 doses administrées aux 513 patients ayant des antécédents de réaction allergique grave aux œufs, l'IC à 95 % du risque d'anaphylaxie a été de 0 à 0,62 %⁽¹⁶⁸⁾. Greenhawt *et al.* (2012), utilisant

comme critères d'inclusion des antécédents de réaction grave, dont l'anaphylaxie, après l'ingestion d'œufs, ainsi qu'un test cutané positif ou des données indiquant la présence d'anticorps IgE sériques spécifiques dirigés contre les œufs, ont mené une étude multicentrique en deux phases. La phase I a consisté en un essai prospectif randomisé en double insu contre placebo sur le VTI administré à des enfants allergiques aux œufs selon une démarche en deux étapes : le groupe A a reçu une première dose de 0,1 ml du vaccin antigrippal, qui a été suivie du reste de la dose indiquée selon l'âge si le sujet ne présentait aucune réaction après 30 minutes. Quant au groupe B, il a d'abord reçu une injection de sérum physiologique qui a été suivie, s'il n'y avait aucune réaction après 30 minutes, de la dose complète du vaccin indiquée selon l'âge. La phase II a consisté en une analyse rétrospective comparant l'administration du VTI en doses uniques et fractionnées chez des sujets admissibles ayant refusé de participer à l'essai comparatif randomisé. Aucun des participants à ces deux phases n'a eu de réaction allergique après avoir reçu le VTI⁽¹⁶⁹⁾.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée permettant d'appliquer cette recommandation au vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI).

Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Des études récentes semblent indiquer que le risque absolu d'être atteint du syndrome de Guillain-Barré durant la période qui suit la vaccination contre la grippe saisonnière et contre la grippe A(H1N1)pdm09 est d'environ un cas de plus pour un million de vaccins. En se basant sur une revue d'études menées entre 1976 et 2005, l'Institute of Medicine des États-Unis a conclu que le vaccin de 1976 contre la grippe porcine avait été associé à un risque accru de syndrome de Guillain-Barré. Les données n'étaient toutefois pas suffisantes pour confirmer ou infirmer l'existence d'une relation causale entre le syndrome de Guillain-Barré chez les adultes et la vaccination contre la grippe saisonnière⁽¹⁷⁰⁾. Des études plus récentes semblent indiquer que le risque absolu de présenter un SGB durant la période qui suit la vaccination contre la grippe saisonnière et contre la grippe A(H1N1)pdm09 est d'environ un cas de plus pour un million de vaccins⁽¹⁷¹⁾⁽¹⁷²⁾, ce qui se compare aux résultats de l'étude menée par Kwong *et al.* en 2013⁽¹⁷³⁾.

Cette étude autocontrôlée, qui a examiné le risque de syndrome de Guillain-Barré après avoir reçu le vaccin contre la grippe saisonnière et après une consultation médicale pour l'infection grippale (variable substitutive pour la grippe), a révélé que les risques attribuables étaient de 1,03 admission relativement au syndrome de Guillain-Barré pour un million de vaccinations, comparativement à 17,2 admissions relativement au syndrome de Guillain-Barré pour un million de consultations médicales donnant lieu à un code de diagnostic associé à la grippe. Ces observations montrent que la vaccination antigrippale et l'infection grippale sont toutes deux associées à un faible risque attribuable de syndrome de Guillain-Barré, le risque associé à l'infection grippale étant toutefois supérieur à celui associé à la vaccination. Kwong a par ailleurs constaté que le risque maximal de syndrome de Guillain-Barré s'observait durant les semaines 2 à 4 suivant la vaccination, alors que pour une infection grippale, le risque était maximal durant la première semaine suivant une consultation médicale et demeurait élevé pendant jusqu'à quatre semaines. Le risque de syndrome de Guillain-Barré associé à la vaccination antigrippale doit être soupesé en regard du risque de syndrome de Guillain-Barré associé à l'infection grippale proprement dite et de tous les autres avantages de la vaccination⁽¹⁷³⁾⁻⁽¹⁷⁷⁾.

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

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices (États-Unis)
ESSI	Effet secondaire suivant l'immunisation
AMMI	Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada
VTIa	Vaccin inactivé trivalent avec adjuvant
IMC	indice de masse corporelle
SCSESSI	Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation
CBER	Centre for Biologics Evaluation Research (États-Unis)
RMTC	Relevé des maladies transmissibles au Canada
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHMP	Committee for Harmonization of Medicinal Products
IC	Intervalle de confiance
IRSC	Instituts de recherche en santé du Canada
CIMRI	Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses
UFF	unité de foyers fluorescents
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
MG	moyenne géométrique
TMG	moyenne géométrique des titres
HA	hémagglutinine
IH	épreuve d'inhibition de l'hémagglutination
TS	travailleur de la santé
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
USI	Unité de soins intensifs
ID	intradermique
IgE	immunoglobuline E
IgG	immunoglobuline G
SG	Syndrome grippal
IM	intramusculaire
IMPACT	Programme canadien de surveillance active de l'immunisation
GTI	Groupe de travail sur l'influenza
VVAI	Vaccin antigrippal vivant atténué
MRAIM	maladie respiratoire aiguë nécessitant une intervention médicale
ml	millilitre
MB	microneutralisation
NA	neuraminidase
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
LNM	Laboratoire national de microbiologie
SOR	syndrome oculo-respiratoire
PCIRN	Réseau de recherche sur l'influenza de l'Agence de la santé publique du Canada/CIHR
pH1N1	virus pandémique de grippe H1N1 de 2009
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
VAQ	vaccin quadrivalent antigrippal inactivé
HRS	Hémolyse radiale simple
VTI	Vaccin trivalent antigrippal inactivé
VTI-ID	vaccin trivalent antigrippal inactivé administré par voie intradermique
µg	microgramme
R.-U.	Royaume-Uni

É.-U.	États-Unis
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System (États-Unis)
EV	efficacité du vaccin
OMS	Organisation mondiale de la Santé

REMERCIEMENTS (PAR ORDRE ALPHABÉTIQUE)

Membres du CCNI : D^r I. Gemmill (président), D^{re} C. Quach-Thanh (vice-présidente), D^{re} S. Deeks, D^{re} B. Henry, D^{re} D. Kumar, D^{re} M. Salvadori, D^r B. Seifert, D^{re} N. Sicard, D^{re} W. Vaudry, D^r R. Warrington.

Anciens membres du CCNI : D^{re} B. Warshawsky (présidente).

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

Ancienne représentante de liaison : D^{re} A. Mawle (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis).

Représentants d'office : M^{me} G. Charos (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada/Comité canadien sur l'immunisation [CCI]), D^{re} G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), D^r (LCol) P. Eagan (Défense nationale et Forces armées canadiennes), D^r J. Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada), D^r B. Law (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada), M^{me} M. St-Laurent et D^r T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Agence de la santé publique du Canada).

Anciens représentants d'office : D^{re} A. Klein (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), D^{re} E. Taylor (Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada), D^r D. Garcia (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada).

Autres membres du Groupe de travail sur l'influenza dont le CCNI reconnaît la contribution : D^{re} B. Cholin, D^r S. Halperin, D^{re} J. Langley, D^{re} J. McElhaney, D^{re} A. McGeer, D^r P. Van Buynder, D^{re} B. Warshawsky et D^{re} J. Xiong.

ANNEXES

Annexe A : Caractéristiques des vaccins antigrippaux offerts au Canada, 2015-2016*

Fabricant et nom du produit	BGP Pharma ULC (Abbott) Influvac®	GSK Fluviral®	Novartis Agriflu®	Novartis Flud Pediatric ^{MC} et Flud®	Sanofi Pasteur Vaxigrip®	Sanofi Pasteur Fluzone®	AstraZeneca FluMist® quadrivalent	GSK Flulaval® Tetra	Sanofi Pasteur Fluzone® quadrivalent
Préparations vaccinales	VTI	VTI	VTI	VTI	VTI	VTI	LAIV	VAQ	VAQ
Type de vaccin	Inactivé – sous-type de l'antigène de surface	Inactivé – À virions fragmentés	Inactivé – sous-unitaire	Inactivé – sous-unitaire	Inactivé – à virion fragmenté	Inactivé – à virion fragmenté	Vivant atténué	Inactivé – à virion fragmenté	Inactivé – à virion fragmenté
Voie d'administration	IM	IM	IM	IM	IM	IM	Vaporisation intranasale	IM	IM
Groupe d'âge pour lequel le vaccin est approuvé	≥ 18 ans	≥ 6 mois	≥ 6 mois	Enfants : 6 à 23 mois Adultes : ≥ 65 ans	≥ 6 mois	≥ 6 mois	2 à 59 ans	≥ 6 mois	≥ 6 mois
Quantité d'antigènes (de chacune des souches)	15 µg de HA par dose de 0,5 ml	15 µg de HA par dose de 0,5 ml	15 µg de HA par dose de 0,5 ml	Enfants : 7 µg de HA par dose de 0,25 ml Adultes : 15 µg de HA par dose de 0,5 ml	15 µg de HA par dose de 0,5 ml	15 µg de HA par dose de 0,5 ml	10 ^{6,5-7,5} UFF de virus vivants atténués et réassortis par dose de 0,2 ml administrée sous forme de dose de 0,1 ml dans chaque narine	15 µg de HA par dose de 0,5 ml	15 µg de HA par dose de 0,5 ml
Adjuvant	Non	Non	Non	MF59 (émulsion huile dans eau)	Non	Non	Non	Non	Non
Présentations offertes	Seringues préremplies à dose	Fioles multidoses de 5 ml	Fioles multidoses de 5 ml,	Seringues préremplies à dose	Fioles multidoses de 5 ml,	Fioles multidoses de 5 ml,	Vaporisateur de verre prérempli à	Fioles multidoses de 5 ml	Fioles multidoses de 5 ml,

Fabricant et nom du produit	BGP Pharma ULC (Abbott) Influvac®	GSK Fluviral®	Novartis Agriflu®	Novartis Fluad Pediatric ^{MC} et Fluad®	Sanofi Pasteur Vaxigrip®	Sanofi Pasteur Fluzone®	AstraZeneca FluMist® quadrivalent	GSK Flulaval® Tetra	Sanofi Pasteur Fluzone® quadrivalent
offertes	unique avec embout Luer		seringues préremplies à dose unique sans aiguille	unique sans aiguille	ampoules à dose unique, seringues préremplies à dose unique avec ou sans aiguille	ampoules à dose unique, seringues préremplies à dose unique sans aiguille	usage unique		foies à dose unique, seringues préremplies à dose unique sans aiguilles attachées
Durée de conservation des fioles multidoses après perforation	s.o.	28 jours	28 jours	s.o.	7 jours	28 jours	s.o.	28 jours	Jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la fiole
Thimérosal	Non	Oui	Oui – fioles multidoses seulement	Non	Oui – fioles multidoses seulement	Oui – fioles multidoses seulement	Non	Oui	Oui – fioles multidoses seulement
Antibiotiques (traces)	Gentamicine	Aucun	Kanamycine Néomycine	Kanamycine Néomycine	Néomycine	Aucun	Gentamicine	Aucun	Aucun
Autres ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique*	Protéines d'œuf Protéines de poulet Formaldéhyde Bromure de cetyltriméthylammonium Polysorbate 80	Protéines d'œuf Hydrogénosuccinate du α-tocophérol Polysorbate 80 Formaldéhyde Éthanol Désoxycholate de sodium Sucrose	Protéines d'œuf Formaldéhyde Polysorbate 80 Bromure de cetyltriméthylammonium	Protéines d'œuf Formaldéhyde Polysorbate 80 Bromure de cetyltriméthylammonium	Protéines d'œuf Formaldéhyde Triton X-100	Protéines d'œuf Formaldéhyde Triton X-100 Gélatine Sucrose	Protéines d'œuf Hydrolysat de gélatine Sucrose Arginine Glutamate monosodique	Protéines d'œuf Hydrogénosuccinate du α-tocophérol Polysorbate 80 Formaldéhyde Éthanol Désoxycholate de sodium Sucrose	Protéines d'œuf Formaldéhyde Triton X-100 Sucrose

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

Annexe B : Tableau de données sur le VVAI et les enfants atteints de fibrose kystique

Étude	Vaccin	Conception de l'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Qualité et niveau des données probantes
Boikos C, De Serres G, Lands LC <i>et al.</i> Safety of live-attenuated influenza vaccination in cystic fibrosis. <i>Pediatrics</i> . (2014) 134(4):e983-e991.	Nom : FluMist® Administration : Intranasale Saison : 2012-13	Étude de cohorte prospective, comparant une période à risque (jours 0 à 28) et une période dénuée de risque (jours 29 à 56); autocontrôlée Suivi pendant 56 jours après la première dose du VVAI	Âge : de 2 à 18 ans Pays : Canada Nombre de participants : 168 Critère d'inclusion : Enfants atteints de FK provenant de trois cliniques de FK au Québec Critères d'exclusion : Prise de corticostéroïdes à action générale; épisode de respiration sifflante ayant nécessité une intervention médicale dans les sept jours précédant la vaccination; âge 2 ans; présence de polypes nasaux ou de rhinorrhée considérés comme suffisamment significatifs (par le vaccinateur) pour empêcher le VVAI d'atteindre la muqueuse nasale; patient considéré comme immunodéprimé Seulement deux personnes requises; ont reçu deux doses du VVAI	Résultat principal : Détériorations respiratoires entraînant une consultation médicale ou une admission à l'hôpital non prévue Résultats secondaires : Utilisation incidente d'antibiotiques oraux pour des problèmes respiratoires (terme synonyme de « détériorations respiratoires »); hospitalisations, toutes causes confondues; apparition d'effets indésirables respiratoires et/ou généraux au cours des 56 jours suivant l'administration du VVAI Observations <u>Principaux résultats :</u> <ul style="list-style-type: none"> Aucune différence significative dans le taux de détériorations respiratoires incidentes ou d'hospitalisations toutes causes confondues durant la période à risque, comparativement à la période dénuée de risque Signalement de sept détériorations respiratoires nécessitant une hospitalisation (trois durant la période à risque et quatre durant la période dénuée de risque); aucun cas de grippe détecté dans l'un ou l'autre de ces événements <u>Résultats secondaires :</u> <ul style="list-style-type: none"> Deux traitements antibiotiques oraux instaurés durant la période à risque, comparativement à six durant la période dénuée de risque, pour des plaintes respiratoires Signalement d'onze hospitalisations toutes causes confondues (six durant la période à risque et cinq durant la période dénuée de risque) <u>Symptômes sollicités signalés durant la période à risque</u> <ul style="list-style-type: none"> 64 % des participants ont présenté au moins un symptôme sollicité au cours de la première semaine suivant la vaccination Aucun des symptômes sollicités n'a nécessité une hospitalisation (à l'exception des détériorations respiratoires) Une visite médicale non prévue pour une douleur articulaire 	II-2 Passable

Étude	Vaccin	Conception de l'étude	Participants	Résumé des résultats clés (texte ou données)	Qualité et niveau des données probantes
				<p>ayant commencé huit jours après la vaccination</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparativement à la période dénuée de risque, risques relatifs les plus importants pour les symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Douleur articulaire : 21 cas (13 %), RR : 10,50 (IC à 95 % : 2,5, 44,08) ○ Douleurs musculaires : 29 cas (17 %); RR : 9,67 (3, 31,12) ○ Vomissements : 23 cas (14 %), RR : 7,67 (2,35, 25,05) • Les symptômes les plus fréquents comprenaient écoulement nasal (44 %), congestion nasale (40 %), fièvre (38 %), céphalées (33 %) et fatigue (32 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ Un total de 42 cas fébriles sur 64 sont survenus le jour 4 après la vaccination ○ La majorité des épisodes fébriles (58 sur 92) ont duré seulement une journée • Les participants âgés de moins de neuf ans étaient plus susceptibles de présenter un écoulement nasal et des vomissements que les participants âgés de neuf ans ou plus • Les respirations sifflantes étaient plus susceptibles d'être signalées au cours de la période à risque : 13 cas, RR : 4,33 (1,26, 14,93); taux d'incidence le plus élevé le jour de la vaccination; aucun cas de respiration sifflante signalé après la première semaine • Seuls une rougeur aux deux yeux, une difficulté à respirer, une difficulté à avaler, et un œdème facial ont été signalés au cours de la période à risque <ul style="list-style-type: none"> ○ Au cours des trois premiers jours suivant la vaccination, 13 des 15 participants ont signalé une rougeur aux deux yeux, et 10/10 participants ont signalé un œdème facial; la plupart sont survenus dans les 24 heures suivant la vaccination et ils étaient compatibles avec un syndrome oculo-respiratoire 	

RÉFÉRENCES

- (1) World Health Organization. Influenza. 2008; Available at: <http://www.who.int/immunization/topics/influenza/en/>. Accessed 03/26,2013.
- (2) World Health Organization. WHO position paper on influenza. Weekly Epidemiological Record. 2005(33):May 1, 2013,279-87.
- (3) Kwong JC, Ratnasingham S, Campitelli MA, et al. The Impact of Infection on Population Health: Results of the Ontario Burden of Infectious Diseases Study. PLoS ONE. 2012;7(9).
- (4) Schanzer DL, Mcgeer A, Morris K. Statistical estimates of respiratory admissions attributable to seasonal and pandemic influenza for Canada. Influenza and other Respiratory Viruses. 2013;7(5):799-808.
- (5) Schanzer DL, Langley JM, Tam TWS. Role of influenza and other respiratory viruses in admissions of adults to Canadian hospitals. Influenza and other Respiratory Viruses. 2008;2(1):1-8.
- (6) Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Hospitalization attributable to influenza and other viral respiratory illnesses in Canadian children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(0891-3668; 0891-3668; 9):795-800.
- (7) Schanzer DL, Sevenhuysen C, Winchester B, et al. Estimating influenza deaths in Canada, 1992-2009. PLoS ONE. 2013;8(11).
- (8) Schanzer DL, Tam TW, Langley JM, et al. Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999. *Epidemiol Infect*. 2007;135(7):1109-16.
- (9) Heckler R, Baillot A, Engelmann H, et al. Cross-protection against homologous drift variants of influenza A and B after vaccination with split vaccine. *Intervirology*. 2007;50(1):58-62.
- (10) Walter EB, Neuzil KM, Zhu Y, et al. Influenza vaccine immunogenicity in 6- to 23-month-old children: Are identical antigens necessary for priming? *Pediatrics*. 2006;118(3):e570-8.
- (11) Englund JA, Walter EB, Fairchok MP, et al. A comparison of 2 influenza vaccine schedules in 6- to 23-month-old children. *Pediatrics*. 2005;115(4):1039-47.
- (12) Englund JA, Walter EB, Gbadebo A, et al. Immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in partially immunized toddlers. *Pediatrics*. 2006;118(3):e579-85.
- (13) Levandowski RA, Gross PA, Weksler M, et al. Cross-reactive antibodies induced by a monovalent influenza B virus vaccine. *J Clin Microbiol*. 1991;29(7):1530-2.
- (14) Levandowski RA, Regnery HL, Staton E, et al. Antibody responses to influenza B viruses in immunologically unprimed children. *Pediatrics*. 1991;88(5):1031-6.

- (15) Breiman RF, Brooks WA, Goswami D, et al. A multinational, randomized, placebo-controlled trial to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of live attenuated influenza vaccine coadministered with oral poliovirus vaccine in healthy young children. *Vaccine*. 2009;27(40):5472-9.
- (16) Lum LC, Borja-Tabora CF, Breiman RF, et al. Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children. *Vaccine*. 2010;28(6):1566-74.
- (17) Nolan T, Bernstein DI, Block SL, et al. Safety and immunogenicity of concurrent administration of live attenuated influenza vaccine with measles-mumps-rubella and varicella vaccines to infants 12 to 15 months of age. *Pediatrics*. 2008;121(3):508-16.
- (18) National Advisory Committee on Immunization. Statement on thimerosal. *Can Commun Dis Rep*. 2003;29(ACS-1):1-12.
- (19) National Advisory Committee on Immunization. Thimerosal: updated statement. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep*. 2007;33(ACS-6):1-13.
- (20) Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2009;48(4):456-61.
- (21) Burton C, Vaudry W, Moore D, et al. Burden of seasonal influenza in children with neurodevelopmental conditions. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(7):710-4.
- (22) Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, et al. The Impact of Influenza Epidemics on Hospitalizations. *J Infect Dis*. 2000;181(3):831-7.
- (23) McNeil S, Halperin B, MacDonald N. Influenza in pregnancy: the case for prevention. *Adv Exp Med Biol*. 2009;634:161-83.
- (24) Mak TK, Mangtani P, Leese J, et al. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(1):44-52.
- (25) Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(1):95-100.
- (26) Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010;303(15):1517-25.
- (27) Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, et al. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med*. 2010;362(1):27-35.
- (28) Goldenberg R, Culhane J, Iams J, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
- (29) McNeil SA, Dodds LA, Fell DB, et al. Effect of respiratory hospitalization during pregnancy on infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6 Suppl 1):S54-7.

- (30) Pierce M, Kurinczuk J, Spark P, et al. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ*. 2011;342:d3214-.
- (31) Centers for Disease Control and Prevention. Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1)--United States, April 2009-August 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(35):1193-6.
- (32) France EK, McClure D, Hambidge S, et al. Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(12):1277-83.
- (33) Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1555-64.
- (34) Poehling K, Szilagyi P, Staat M, et al. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. *Obstet Gynecol*. 2011;204(6 Suppl 1):S141-8.
- (35) Eick AA, Uyeki TM, Klimov A, et al. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(2):104-11.
- (36) Fell DB, Sprague AE, Liu N, et al. H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes. *Am J Public Health*. 2012;102(6):e33-40.
- (37) Omer S, Goodman D, Steinhoff M, et al. Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study. *PLoS Medicine*. 2011;8(5):e1000441-.
- (38) Steinhoff M, Omer S, Roy E, et al. Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2012;184(6):645-53.
- (39) Dodds L, MacDonald N, Scott J, et al. The effect of influenza vaccine in pregnancy on adverse neonatal outcomes. *J Obstet Gynecol Canada*. 2012;34(8):714-20.
- (40) Tamma PD, Ault KA, del Rio C, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(6):547-52.
- (41) MacDonald NE, Riley LE, Steinhoff MC. Influenza immunization in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2009;114(2 Pt 1):365-8.
- (42) Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, et al. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2011;204(2):146e1-7.
- (43) Public Health Agency of Canada. Vaccine surveillance report—adverse events following immunization. 2010; Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-eng.php>. Accessed Jun 15, 2015.

(44) European Medicines Agency. Fifteenth Pandemic Pharmacovigilance update. 8 April 2010. Immunization. 2010 Apr 27; Available at: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/influenza/21323810en.pdf>.

(45) Centers for Disease Control and Prevention. Deaths related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) among American Indian/Alaska Natives - 12 states, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(48):1341-4.

(46) International Center for Education Statistics. Individuals, families and children in poverty. In: Status and trends in the education of American Indians and Alaska Natives. 2008; Available at: http://nces.ed.gov/pubs2008/nativetrends/ind_1_6.asp.

(47) Aboriginal Affairs and Northern Development Canada. Royal Commission on Aboriginal peoples: People to people, nation to nation. Highlights from the report of the Royal Commission on Aboriginal peoples. 1996; Available at: <http://www.ainc-inac.gc.ca/ap/pubs/rpt/rpt-eng.asp>.

(48) Clark M, Riben P, Nowgesic E. The association of housing density, isolation and tuberculosis in Canadian First Nations communities. Int J Epidemiol. 2002;31(5):940-5.

(49) Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. Lancet. 2000;355(9198):93-7.

(50) Hayward AC, Harling R, Wetten S, et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. BMJ. 2006;333(7581):1241.

(51) Pearson ML, Bridges CB, Harper SA. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Influenza vaccination of health-care personnel: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006;55(RR-2):1-16.

(52) Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. J Infect Dis. 1997;175(1):1-6.

(53) Lemaitre M, Meret T, Rothan-Tondeur M, et al. Effect of influenza vaccination of nursing home staff on mortality of residents: a cluster-randomized trial. J Am Geriatr Soc. 2009;57(9):1580-6.

(54) Saxen H, Virtanen M. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. Pediatr Infect Dis J. 1999;18(9):779-83.

(55) Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. JAMA. 1999;281(10):908-13.

(56) Shugarman LR, Hales C, Setodji CM, et al. The influence of staff and resident immunization rates on influenza-like illness outbreaks in nursing homes. J Am Med Dir Assoc. 2006;7(9):562-7.

- (57) Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(2):005187.
- (58) Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis.* 2002;185(8):1005-10.
- (59) Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, et al. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. *J Infect Dis.* 2005;192(8):1318-22.
- (60) Tweed SA, Skowronski DM, David ST, et al. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(12):2196-9.
- (61) Skowronski DM, Li Y, Tweed SA, et al. Protective measures and human antibody response during an avian influenza H7N3 outbreak in poultry in British Columbia, Canada. *CMAJ.* 2007;176(1):47-53.
- (62) Department of Health UK. Flu vaccination for poultry workers. 2007; Available at: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_063041.
- (63) Gray GC, Trampel DW, Roth JA. Pandemic influenza planning: shouldn't swine and poultry workers be included?. *Vaccine.* 2007;25(22):4376-81.
- (64) National Advisory Committee on Immunization. Recommendations on the use of live, attenuated influenza vaccine (FluMist®): Supplemental statement on seasonal influenza vaccine 2011-2012. *CCDR.* 2011;37(ACS-7):March 6 2012.
- (65) National Advisory Committee on Immunization. Recommendations on the use of MF59-adjuvanted trivalent seasonal influenza vaccine (Fluad®): Supplemental statement on seasonal influenza vaccine for 2011-2012. *CCDR.* 2011;37(ACS-6):March 6 2012.
- (66) Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S, et al. Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. *Pediatrics.* 2005;116(1):153-9.
- (67) Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8-year-old children. *J Infect Dis.* 2006;194(8):1032-9.
- (68) Shuler CM, Iwamoto M, Bridges CB, et al. Vaccine effectiveness against medically attended, laboratory-confirmed influenza among children aged 6 to 59 months, 2003-2004. *Pediatrics.* 2007;119(3):e587-95.
- (69) Allison MA, Daley MF, Crane LA, et al. Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003-2004 season. *J Pediatr.* 2006;149(6):755-62.

- (70) Skowronski DM, Hottes TS, De Serres G, et al. Influenza B/Victoria antigen induces strong recall of B/Yamagata but lower B/Victoria response in children primed with two doses of B/Yamagata. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(10):833-9.
- (71) Langley JM, Vanderkooi OG, Garfield HA, et al. Immunogenicity and Safety of 2 Dose Levels of a Thimerosal-Free Trivalent Seasonal Influenza Vaccine in Children Aged 6-35 Months: A Randomized, Controlled Trial. *J Ped Infect Dis*. 2012;1(1):55-8.
- (72) Skowronski DM, Hottes TS, Chong M, et al. Randomized controlled trial of dose response to influenza vaccine in children aged 6 to 23 months. *Pediatrics*. 2011;128(2):e276-89.
- (73) Statistics Canada. Table 051-0001 - Estimates of population, by age group and sex for July 1, Canada, provinces and territories, annual (persons unless otherwise noted), CANSIM (database). 2014; Available at: <http://www.statcan.gc.ca/tables-tableaux/sum-som/l01/cst01/demo10a-eng.htm>. Accessed June/15, 2015.
- (74) Fleming DM, Crovari P, Wahn U, et al. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(10):860-9.
- (75) Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, et al. 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.
- (76) Belshe RB, Coelingh K, Ambrose CS, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine*. 2010;28(9):2149-56.
- (77) Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med*. 2007;356(7):685-96.
- (78) Boikos C, De Serres G, Lands LC, et al. Safety of live-attenuated influenza vaccination in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2014;134(4):e983-91.
- (79) National Advisory Committee on Immunization. Literature review on quadrivalent influenza vaccines :an Advisory Committee Statement (ACS), National Advisory Committee on Immunization (NACI). Ottawa, Canada: Public Health Agency of Canada;2014 [cited Jun 15, 2015].
- (80) Puig-Barbera J, Diez-Domingo J, Perez Hoyos S, et al. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine*. 2004;23(3):283-9.
- (81) Puig-Barbera J, Diez-Domingo J, Varea AB, et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine*. 2007;25(42):7313-21.
- (82) Iob A, Brianti G, Zamparo E, et al. Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvant influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. *Epidemiology & Infection*. 2005;133(4):687-93.

- (83) Mannino S, Villa M, Apolone G, et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol.* 2012;176(6):527-33.
- (84) Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population. *CMAJ.* 2004;171(10):1213-22.
- (85) Cowling BJ, Ng S, Ma ES, et al. Protective efficacy against pandemic influenza of seasonal influenza vaccination in children in Hong Kong: a randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases.* 2012;55(5):695-702.
- (86) Cowling BJ, Fang VJ, Nishiura H, et al. Increased Risk of Noninfluenza Respiratory Virus Infections Associated With Receipt of Inactivated Influenza Vaccine. *Clinical Infectious Diseases.* 2012;54(12):1778-83.
- (87) Fujieda M, Maeda A, Kondo K, et al. Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. *Vaccine.* 2006;24(7):957-63.
- (88) Katayose M, Hosoya M, Haneda T, et al. The effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine in children over six consecutive influenza seasons. *Vaccine.* 2011;29(9):1844-9.
- (89) Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. A prospective, Internet-based study of the effectiveness and safety of influenza vaccination in the 2001-2002 influenza season. *Vaccine.* 2003;21(31):4507-13.
- (90) Kawai S, Nanri S, Ban E, et al. Influenza Vaccination of Schoolchildren and Influenza Outbreaks in a School. *Clinical Infectious Diseases.* 2011;53(2):130-6.
- (91) Kwong JC, Ge H, Rosella LC, et al. School-based influenza vaccine delivery, vaccination rates, and healthcare use in the context of a universal influenza immunization program: an ecological study. *Vaccine.* 2010;28(15):2722-9.
- (92) Kwong JC, Maaten S, Upshur RE, et al. The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: an ecological study. *Clin Infect Dis.* 2009;49(5):750-6.
- (93) Loeb M, Russell ML, Moss L, et al. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA.* 2010;303(10):943-50.
- (94) Maeda T, Shintani Y, Miyamoto H, et al. Prophylactic effect of inactivated influenza vaccine on young children. *Pediatrics International.* 2002;44(1):43-6.
- (95) Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, et al. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(8):733-40.
- (96) Nicholls S, Carroll K, Crofts J, et al. Outbreak of influenza A (H3N2) in a highly-vaccinated religious community: a retrospective cohort study. *Communicable Disease & Public Health.* 2004;7(4):272-7.

- (97) Ochiai H, Fujieda M, Ohfuji S, et al. Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan--with special reference to minimizing outcome misclassification. *Vaccine*. 2009;27(50):7031-5.
- (98) Pebody RG, Andrews N, Fleming DM, et al. Age-specific vaccine effectiveness of seasonal 2010/2011 and pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines in preventing influenza in the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2012;1-11.
- (99) Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med*. 2001;344(12):889-96.
- (100) Treanor JJ, Talbot HK, Ohmit SE, et al. Effectiveness of Seasonal Influenza Vaccines in the United States During a Season With Circulation of All Three Vaccine Strains. *Clin Infect Dis*. 2012;55(7):951-9.
- (101) Yamaguchi S, Ohfuji S, Hirota Y. Influenza vaccine effectiveness in primary school children in Japan: a prospective cohort study using rapid diagnostic test results. *J Infect Chemother*. 2010;16(6):407-13.
- (102) Belongia EA, Kieke BA, Donahue JG, et al. Influenza vaccine effectiveness in Wisconsin during the 2007-08 season: comparison of interim and final results. *Vaccine*. 2011;29(38):6558-63.
- (103) Charu V, Viboud C, Simonsen L, et al. Influenza-Related Mortality Trends in Japanese and American Seniors: Evidence for the Indirect Mortality Benefits of Vaccinating Schoolchildren. *Plos One*. 2011;6(11):e26282-.
- (104) Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(2)(2):CD004876.
- (105) Negri E, Colombo C, Giordano L, et al. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine*. 2005;23(22):2851-61.
- (106) Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, et al. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(2):97-106.
- (107) Cowling BJ, Ng S, Ma ESK, et al. Protective efficacy of seasonal influenza vaccination against seasonal and pandemic influenza virus infection during 2009 in Hong Kong. *Clin Infect Dis*. 2010;51(12):1370-9.
- (108) Vesikari T, Beran J, Durviaux S, et al. Use of real-time polymerase chain reaction (rtPCR) as a diagnostic tool for influenza infection in a vaccine efficacy trial. *Journal of Clinical Virology*. 2012;53(1):22-8.
- (109) Monto AS. Implications of antiviral resistance of influenza viruses. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(4):397-9.

- (110) Jefferson TO, Rivetti D, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(2).
- (111) Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR, et al. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2513-22.
- (112) Herrera GA, Iwane MK, Cortese M, et al. Influenza vaccine effectiveness among 50-64-year-old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza virus strains: Colorado, United States, 2003-2004. *Vaccine*. 2007;25(1):154-60.
- (113) Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:004876.
- (114) Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA*. 1994;272(21):1661-5.
- (115) Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, et al. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):002733.
- (116) Hak E, Buskens E, van Essen GA, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. *Arch Intern Med*. 2005;165(3):274-80.
- (117) Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1322-32.
- (118) Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, et al. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1771-6.
- (119) Orenstein EW, De Serres G, Haber MJ, et al. Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. *Int J Epidemiol*. 2007;36(3):623-31.
- (120) Simonsen L. Commentary: Observational studies and the art of accurately measuring influenza vaccine benefits. *Int J Epidemiol*. 2007;36(3):631-2.
- (121) Simonsen L, Viboud C, Taylor RJ. Effectiveness of influenza vaccination. *N Engl J Med*. 2007;357(26):2729-30.
- (122) Jackson LA, Nelson JC, Benson P, et al. Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors. *Int J Epidemiol*. 2006;35(2):345-52.
- (123) Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, et al. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol*. 2006;35(2):337-44.

(124) Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(1):36-44.

(125) Thomas PG, Keating R, Hulse-Post DJ, et al. Cell-mediated protection in influenza infection. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(1):48-54.

(126) Kanra G, Marchisio P, Feiterna-Sperling C, et al. Comparison of immunogenicity and tolerability of a virosome-adjuvanted and a split influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(4):300-6.

(127) Baxter R, Jeanfreau R, Block SL, et al. A Phase III evaluation of immunogenicity and safety of two trivalent inactivated seasonal influenza vaccines in US children. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(10):924-30.

(128) Pavia-Ruz N, Weber MAR, Lau Y-, et al. A randomized controlled study to evaluate the immunogenicity of a trivalent inactivated seasonal influenza vaccine at two dosages in children 6 to 35 month of age. *Human Vaccines and Immunotherapeutics.* 2013;9(9):1978-88.

(129) Skowronski DM, Tweed SA, De Serres G. Rapid decline of influenza vaccine-induced antibody in the elderly: is it real, or is it relevant? *J Infect Dis.* 2008;197(4):490-502.

(130) Anema A, Mills E, Montaner J, et al. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med.* 2008;9(1):57-61.

(131) Cooper C, Hutton B, Fergusson D, et al. A review of influenza vaccine immunogenicity and efficacy in HIV-infected adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008;19(6):419-23.

(132) Scharpe J, Evenepoel P, Maes B, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008;8(2):332-7.

(133) Manuel O, Humar A, Chen MH, et al. Immunogenicity and safety of an intradermal boosting strategy for vaccination against influenza in lung transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(11):2567-72.

(134) Buxton JA, Skowronski DM, Ng H, et al. Influenza revaccination of elderly travelers: antibody response to single influenza vaccination and revaccination at 12 weeks. *J Infect Dis.* 2001;184(2):188-91.

(135) Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. *Br J Haematol.* 2005;130(1):96-8.

(136) McElhaney JE, Hooton JW, Hooton N, et al. Comparison of single versus booster dose of influenza vaccination on humoral and cellular immune responses in older adults. *Vaccine.* 2005;23(25):3294-300.

(137) Gross PA, Weksler ME, Quinnan GV, Jr, et al. Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. *J Clin Microbiol.* 1987;25(9):1763-5.

- (138) Jain VK, Rivera L, Zaman K, et al. Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *N Engl J Med*. 2013;369(26):2481-91.
- (139) Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine*. 2010;28(SUPPL. 4):D45-53.
- (140) Frey SE, Reyes MR, Reynales H, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine*. 2014;32(39):5027-34.
- (141) Skowronski DM, De Serres G, Janjua NZ, et al. Re: "Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy". *Am J Epidemiol*. 2013;177(6):593-4.
- (142) Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, et al. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine*. 2013;31(51):6122-8.
- (143) Mosca F, Tritto E, Muzzi A, et al. Molecular and cellular signatures of human vaccine adjuvants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(30):10501-6.
- (144) Seubert A, Monaci E, Pizza M, et al. The adjuvants aluminum hydroxide and MF59 induce monocyte and granulocyte chemoattractants and enhance monocyte differentiation toward dendritic cells. *J Immunol*. 2008;180(8):5402-12.
- (145) Calabro S, Tortoli M, Baudner B, et al. Vaccine adjuvants alum and MF59 induce rapid recruitment of neutrophils and monocytes that participate in antigen transport to draining lymph nodes. *Vaccine*. 2011;29(9):1812-23.
- (146) O'Hagan DT, Rappuoli R, De Gregorio E, et al. MF59 adjuvant: the best insurance against influenza strain diversity. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(4):447-62.
- (147) Squarcione S, Sgricia S, Biasio LR, et al. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a split and a subunit-adjuvanted influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine*. 2003;21(11-12):1268-74.
- (148) Van Damme P, Arnou R, Kafaja F, et al. Evaluation of non-inferiority of intradermal versus adjuvanted seasonal influenza vaccine using two serological techniques: a randomised comparative study. *BMC Infect Dis*. 2010;10:134.
- (149) Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, et al. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. *N Engl J Med*. 2011;365:1406-16.
- (150) European Medicines Agency. Withdrawal Assessment Report: FLUAD PAEDIATRIC Influenza Vaccine, Surface Antigen, Inactivated, Adjuvanted with MF59C.1. 2012; Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2012/04/WC500126030.pdf. Accessed June/15, 2015.
- (151) Ambrose CS, Belshe RB. Influenza vaccine in young children. *N Engl J Med*. 2012;366(4):383; author reply 383-4.

- (152) Sancho A, Melchiorri D, Abadie E, et al. More on influenza vaccine in young children. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2528; author reply 2528-9.
- (153) Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A, et al. Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:563-71.
- (154) Vesikari T, Groth N, Karvonen A, et al. MF59 (R)-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD (R)) in children: Safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine*. 2009;27:6291-5.
- (155) Della Cioppa G, Vesikari T, Sokal E, et al. Trivalent and quadrivalent MF59 (R)-adjuvanted influenza vaccine in young children: A dose- and schedule-finding study. *Vaccine*. 2011;29:8696-704.
- (156) Zedda L, Forleo-Neto E, Vertruyen A, et al. Dissecting the immune response to MF59-adjuvanted and nonadjuvanted seasonal influenza vaccines in children less than three years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(1):73-8.
- (157) Nolan T, Bravo L, Ceballos A, et al. Enhanced and persistent antibody response against homologous and heterologous strains elicited by a MF59-adjuvanted influenza vaccine in infants and young children. *Vaccine*. 2014;32(46):6146-56.
- (158) Black S, Della Cioppa G, Malfroot A, et al. Safety of MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines in children and adolescents: an integrated analysis. *Vaccine*. 2010;28:7331-6.
- (159) Vaarala O, Vuorela A, Partinen M, et al. Antigenic differences between AS03 adjuvanted influenza A (H1N1) pandemic vaccines: implications for pandemrix-associated narcolepsy risk. *PLoS One*. 2014;9(12):e114361.
- (160) Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(7):745-51.
- (161) Block SL, Yi T, Sheldon E, et al. A randomized, double-blind noninferiority study of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in adults. *Vaccine*. 2011;29(50):9391-7.
- (162) MedImmune. A randomized, partially blind active controlled study to evaluate the immunogenicity of MEDI8662 in adults 18-49 years of age. 2011; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00952705?term=MEDI8662&rank=1>. Accessed June/15, 2015.
- (163) Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide: Part 1 - Key immunization information 2013: Timing of vaccine administration. 2013; Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-09-eng.php>. Accessed Jun 15, 2015.
- (164) Nascimento Silva JR, Camacho LA, Siqueira MM, et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*. 2011;29(37):6327-34.

- (165) Stefano I, Sato HK, Pannuti CS, et al. Recent immunization against measles does not interfere with the sero-response to yellow fever vaccine. *Vaccine*. 1999;17(9-10):1042-6.
- (166) Tauraso NM, Myers MG, Nau EV, et al. Effect of interval between inoculation of live smallpox and yellow-fever vaccines on antigenicity in man. *J Infect Dis*. 1972;126(4):362-71.
- (167) Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, et al. A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. 2003;112(2):e98-103.
- (168) Des Roches A, Paradis L, Gagnon R, et al. Egg-allergic patients can be safely vaccinated against influenza. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1213-6.
- (169) Greenhawt MJ, Spergel JM, Rank MA, et al. Safe administration of the seasonal trivalent influenza vaccine to children with severe egg allergy. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2012;109(6):426-30.
- (170) Institute of Medicine. Immunization safety review: Influenza vaccines and neurological complications. Washington, D.C.: Institute of Medicine of the National Academies; 2008.
- (171) Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, et al. Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2006;166(20):2217-21.
- (172) Prothro C, Kudish K, Fielin M. Preliminary results: surveillance for Guillain-Barre syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine - United States, 2009-2010. *MMWR*. 2010;59:657-61.
- (173) Kwong JC, Vasa PP, Campitelli MA, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: A self-controlled study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(9):769-76.
- (174) Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, et al. Guillain-Barre syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):48-56.
- (175) Stowe J, Andrews N, Wise L, et al. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenza like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol*. 2009;169(3):382-8.
- (176) Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, et al. Guillain-Barre syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS ONE*. 2007;2(4):e344.
- (177) Grimaldi-Bensouda L, Alperovitch A, Besson G, et al. Guillain-Barre syndrome, influenzalike illnesses, and influenza vaccination during seasons with and without circulating A/H1N1 viruses. *Am J Epidemiol*. 2011;174(3):326-35.
- (178) Andrews N, Stowe J, Al-Shahi Salman R, et al. Guillain-Barre syndrome and H1N1 (2009) pandemic influenza vaccination using an AS03 adjuvanted vaccine in the United Kingdom: self-controlled case series. *Vaccine*. 2011;29(45):7878-82.