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

## Revue de la documentation portant sur l'utilisation du vaccin contre la grippe Fluad PédiatriqueMC chez les enfants âgés de 6 à 72 mois

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 constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu 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 déclaré chaque année les conflits d'intérêts possibles.*

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ .....3

INTRODUCTION .....5

MÉTHODES D'EXAMEN DE LA DOCUMENTATION .....7

- Stratégie de recherche .....7
- Évaluation préalable de l'admissibilité .....8
- Évaluation de la qualité des études .....8
- Extraction des données .....9

UTILISATION DE FLUAD[MD] CHEZ LES ENFANTS (6 À 72 MOIS) .....9

- Fardeau de la grippe chez les enfants âgés de 6 à 72 mois .....9
- Efficacité potentielle et efficacité réelle .....11
- Immunogénicité .....13
- Innocuité .....15
- Lacunes en matière de données probantes .....17
- Analyse .....18

RÉFÉRENCES .....21

ANNEXE A : STRATÉGIE DE RECHERCHE .....23

ANNEXE B : ORGANIGRAMME D'ATTRITION .....26

ANNEXE C : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES SUR L'EFFICACITÉ POTENTIELLE ET RÉELLE DE FLUAD[MD] CHEZ LES ENFANTS ÂGÉS DE 6 À 72 MOIS .....27

ANNEXE D : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES SUR L'IMMUNOGÉNICITÉ DE FLUAD[MD] CHEZ LES ENFANTS ÂGÉS DE 6 À 72 MOIS .....30

ANNEXE E : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES SUR L'INNOCUITÉ DE FLUAD[MD] CHEZ LES ENFANTS ÂGÉS DE 6 À 72 MOIS .....41

# RÉSUMÉ

Malgré l'important fardeau de la maladie associée aux infections grippales chez les enfants âgés de moins de 6 ans, les vaccins antigrippaux trivalents inactivés sans adjuvant (VTI) actuellement utilisés ont une efficacité limitée, surtout dans les cas de dose unique administrée à des enfants non sensibilisés, ou en présence de souches ne concordant pas avec celles du vaccin ou de virus grippaux de type B. Un nombre limité d'études ont examiné l'efficacité des VTI chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Bien que FluMist[MD], un vaccin vivant atténué administré par voie nasale (VVAI), soit raisonnablement efficace chez les jeunes enfants, il n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 2 ans. De nouvelles stratégies sont donc nécessaires pour maîtriser efficacement la grippe chez ce groupe d'âge.

Jusqu'à récemment, les vaccins approuvés au Canada contre la grippe saisonnière ne comprenaient aucun adjuvant. En 2011, Fluad[MD], un vaccin antigrippal sous-unitaire trivalent inactivé contenant l'adjuvant MF59[MD] (VTIa), a été approuvé pour l'immunisation active contre la grippe chez les adultes plus âgés (65 ans et plus). Les vaccins contenant un adjuvant ont été utilisés à grande échelle contre la grippe pandémique H1N1 de 2009; le vaccin monovalent contenant l'adjuvant AS03 a été utilisé au Canada. Cependant, l'analyse portant sur ces vaccins avec adjuvant utilisés lors des pandémies dépasse le cadre du présent examen, c'est pourquoi elle a été exclue.

En prévision de la disponibilité du vaccin Fluad Pédiatrique[MC], une revue systématique de la documentation a été menée en vue d'obtenir des données probantes susceptibles d'appuyer des recommandations concernant l'utilisation de ce vaccin pour prévenir la grippe chez les enfants âgés de 6 à 72 mois. Le 28 novembre 2014, soit après la fin de la présente revue, le vaccin antigrippal Fluad Pédiatrique[MC] a été approuvé pour utilisation chez les jeunes enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans. Puisque les indications du produit pour le Canada n'étaient pas encore connues au moment de la revue du CCNI, celle-ci ne s'est pas limitée aux enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans; aussi a-t-on relevé un certain nombre de données concernant des enfants de plus que 24 mois ayant reçu un vaccin antigrippal avec adjuvant.

Une revue systématique de la documentation a été réalisée afin de fournir les données probantes permettant d'émettre des recommandations au sujet de l'utilisation du VTIa pour la prévention de la grippe chez les enfants âgés de 6 à 72 mois. Seulement huit articles ont satisfait à tous les critères d'inclusion préétablis, parmi lesquels sept portaient sur des essais cliniques comparant le VTIa à un VTI (sans adjuvant) de comparaison, tandis que le dernier examinait le VTIa chez des enfants en bonne santé par rapport à des enfants atteints d'arthrite juvénile.

Selon cette revue, un seul essai a fourni des renseignements comparatifs sur l'efficacité, lequel suggère une efficacité supérieure avec le VTIa (86 % p/r à 40 % avec le VTI de comparaison). La majeure partie des données ont été obtenues au cours d'une saison bénigne dominée par la grippe A/H3N2. Le vaccin de comparaison a induit une réponse immunitaire inférieure à celle induite par des VTI équivalents. Aussi, certaines préoccupations ont été soulevées par l'Agence européenne des médicaments lors de leur inspection, notamment sur la qualité des épreuves diagnostiques de laboratoire et sur la validité des techniques de confirmation des cas de grippe.

Quoique limitées, les données probantes se concordent suffisamment pour démontrer que le VTIa est plus immunogène que les VTI (sans adjuvant) comparables contre les virus grippaux

de type A. En particulier, une dose unique de VTIa est plus immunogène qu'une dose unique de VTI. Toutefois, l'administration de deux doses du VTIa reste nécessaire pour obtenir une réponse immunitaire satisfaisante contre la grippe de type B. Étant donné que l'immunogénicité représente un résultat à moyen terme, il est impossible de savoir au juste de quel type de protection clinique il s'agit.

Le VTIa n'a pas été comparé directement à un VVAI, ni à un vaccin antigrippal quadrivalent (VAQ). Par ailleurs, on a relevé un essai réalisé selon un plan factoriel de dosage à versions avec et sans adjuvant de VTI et de VAQ saisonniers, mais l'objectif premier de l'essai ne consistait pas à comparer le VTIa et le VVAI; les données n'ont donc pas été regroupées en fonction d'une telle comparaison. Par conséquent, il sera nécessaire de réaliser des essais cliniques comparant l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité de schémas à dose unique et à deux doses du VTIa, du VVAI et du VAQ.

Les données sur l'innocuité du VTIa chez les enfants concordent avec celles connues chez les adultes. L'administration du VTIa entraîne de 10 à 15 % plus de réactions locales et générales sollicitées comparativement aux VTI. Toutefois, la plupart des réactions sont légères et tendent à disparaître rapidement. Les réactions graves étaient rares, mais il faut noter que toutes les études examinées étaient trop petites pour permettre de détecter des effets indésirables (EI) cliniquement significatifs mais rares. En particulier sont limitées les données sur l'innocuité relative du VTIa chez les enfants atteints d'une maladie auto-immune ou d'une autre maladie chronique.

L'ensemble du corpus, limité, de données probantes relevées dans cette revue suggère que le VTIa est probablement plus immunogène et plus réactogène que le VTI chez les enfants âgés de 6 à 72 mois. Les données sont insuffisantes pour évaluer si, dans la pratique, les VTIa sont plus efficaces que les VTI ou les VVAI, ou s'il y a lieu d'effectuer une analyse risques-avantages éclairée.

# INTRODUCTION

La grippe demeure une importante cause de morbidité chez les enfants. Chaque année, de 20 à 30 % des enfants sont infectés par le virus de la grippe[1]. La plupart de ces infections sont habituellement asymptomatiques ou associées à une maladie légère spontanément résolutive[2]. Toutefois, il arrive que la grippe déclenche une maladie grave, et entraîne une hospitalisation du patient, voire son décès, en particulier chez les nourrissons et les enfants présentant une affection chronique sous-jacente[2,3].

Le fardeau des cas pédiatriques de grippe sur le système de soins de santé est illustré par le fait que jusqu'à 20 % des consultations pédiatriques pour soins de courte durée dus à une fièvre ou à des symptômes respiratoires durant la saison grippale sont attribuables à la grippe[4]. En outre, les enfants excrètent le virus pendant plus longtemps et de façon plus abondante que les adultes, ce qui joue un rôle majeur dans la propagation de la grippe dans leur entourage durant les éclosions annuelles de grippe[5]. Par conséquent, la prévention de l'infection grippale chez les enfants peut se traduire par des bienfaits considérables sur la santé des enfants et celle de leur milieu.

La vaccination est la principale stratégie en matière de santé publique pour la prévention de la grippe et la réduction des épidémies de grippe[6]. La plupart des provinces et territoires au Canada offrent un programme de vaccination antigrippale universelle à tous les résidents. Les provinces sans un tel programme concentrent leurs efforts sur les groupes à risque élevé d'infection, notamment les enfants[7].

Plusieurs préparations vaccinales contre la grippe saisonnière sont actuellement autorisées pour les enfants au Canada. Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) recommande FluMist[MD], un vaccin antigrippal vivant atténué trivalent administré par voie nasale (VVAI), pour l'immunisation des enfants et adolescents en bonne santé âgés de 2 à 17 ans. Des données indiquent qu'il est préférable d'administrer ce vaccin aux jeunes enfants (de moins de 6 ans) parce que les VVAI seraient plus efficaces que les VTI, ce qui n'a pas été démontré aussi clairement chez les enfants plus âgés. L'efficacité supérieure des VVAI est censée se prolonger après l'âge de 6 ans, mais nous ne savons pas à quel âge l'efficacité des VVAI et celle des VTI deviennent équivalentes. Si un VVAI est contre-indiqué ou n'est pas disponible, un vaccin trivalent inactivé sans adjuvant (VTI) devrait être utilisé. Pour les enfants âgés de 6 à 23 mois, seuls les VTI sont recommandés. Il n'est pas recommandé d'administrer les vaccins antigrippaux actuellement disponibles aux nourrissons de moins de 6 mois en raison de leur efficacité limitée [6].

Comparativement aux VTI, les VVAI induisent, chez les enfants, une réponse anticorps générale plus robuste (telle que mesurée par les taux sériques d'anticorps dirigés contre l'antigène d'hémagglutinine [HA] des souches cibles), ainsi qu'une solide réponse des muqueuses (telle que mesurée par les taux d'anticorps IgA des muqueuses nasales)[8]. Cependant, les VVAI ne sont pas actuellement recommandés pour les enfants âgés de moins de deux ans en raison de l'incidence plus élevée de respiration sifflante (4 %) au cours des 42 jours suivant l'administration, comparativement à environ 2 % suivant l'administration des VTI chez les enfants âgés de moins de 12 mois[9]. Pour la même raison, les VVAI ne sont pas recommandés chez les enfants atteints d'asthme grave ou instable. Étant donné qu'ils renferment un virus vivant, ces vaccins sont également contre-indiqués chez les enfants immunodéprimés[6]. Il existe également un risque théorique de réassortiment avec les virus

grippaux de type sauvage, et une possibilité de propagation aux personnes immunodéprimées[10].

Les données probantes sur l'efficacité des VTI classiques (sous-unitaires ou à virion fragmenté, inactivés) plus souvent utilisés sont limitées. Osterholm et ses collaborateurs n'ont trouvé aucun article répondant à leurs critères d'inclusion stricts pour l'évaluation de l'efficacité des VTI chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans[11]. Les observations des autres revues aux critères moins rigoureux sont difficiles à interpréter, car les études examinées variaient considérablement pour ce qui est de la méthodologie utilisée, du degré d'intensité des recherches de cas, des résultats évalués, des groupes d'âge des participants, des souches en circulation, etc.[10,12,13] Dans le cadre d'une revue détaillée de la documentation incluse dans une revue systématique Cochrane récemment publiée, Jefferson et ses collaborateurs ont découvert, selon l'analyse de deux petits essais cliniques, que les VTI étaient efficaces à environ 39 % (IC à 95 % : 0-66 %) pour prévenir la grippe chez les enfants âgés de moins de 6 ans[13]. Les estimations correspondantes des études d'observation variaient selon la méthodologie de l'étude (37 à 55 %). Aucune donnée utilisable n'a été identifiée chez les enfants âgés de moins de 2 ans[13]. Par ailleurs, aucune donnée n'a démontré que les VTI réduisaient le risque de maladie des voies respiratoires inférieures ou d'otite moyenne. Aussi, les preuves démontrant que les VTI peuvent réduire l'absentéisme scolaire étaient peu convaincantes[13]. Finalement, il a été démontré que l'efficacité des VTI est particulièrement médiocre chez les jeunes enfants durant les saisons où la souche ne concorde pas de façon significative avec celle du vaccin[10].

Avant 2011, les vaccins contre la grippe saisonnière approuvés au Canada ne comprenaient aucun adjuvant. En 2011, Fluad[MD], un VTI sous-unitaire inactivé contenant l'adjuvant MF59[MD], a été approuvé pour l'immunisation active contre la grippe chez les personnes âgées (65 ans et plus)[14]. MF59[MD] est le terme générique désignant un groupe d'adjuvants composés de squalène dans l'eau fabriqués par Novartis Vaccins et diagnostics. L'adjuvant précis utilisé dans le vaccin Fluad[MD] (MF59C.1) est une émulsion composée de squalène sous forme (phase) huileuse, stabilisée par deux surfactants non ioniques (polysorbate 80 et trioléate de sorbitan), dans un tampon de citrate[14]. Le squalène, un hydrocarbure hautement insaturé synthétisé dans le foie, est un précurseur de tous les stérols mammaliens, y compris le cholestérol, les hormones stéroïdiennes et la vitamine D, et le principal hydrocarbure des lipides à la surface des cellules humaines[15]. Le squalène utilisé dans la production de l'adjuvant MF59C.1 est dérivé de l'huile de foie de requin. Le squalène est également le principal ingrédient d'un autre adjuvant (AS03), fabriqué par GSK, qui a été utilisé dans plusieurs vaccins monovalents contre la pandémie de grippe de 2009 (p. ex., Pandemrix[MD] et Arepanrix[MD]) et dans les vaccins candidats contre la souche H5N1[16].

La préparation pour adulte de Fluad[MD] a été autorisée pour la première fois en Italie, en 1997, en vue de prévenir la grippe chez les personnes plus âgées, et est présentement autorisée à cette fin dans plus de 30 pays. L'immunogénicité et l'innocuité de Fluad[MD] ont été évalués dans le cadre d'essais cliniques dans des populations d'âges variées, et on peut constater bon nombre de collectes de données post-commercialisation liées à son utilisation chez les adultes (voir à ce sujet une déclaration antérieure du CCNI[15]). Le CCNI recommande que Fluad[MD] soit utilisé pour prévenir la grippe chez les personnes plus âgées (65 ans ou plus), mais ne dispose pas de suffisamment de données pour formuler une recommandation quant à une utilisation préférentielle par rapport à d'autres vaccins antigrippaux offerts au Canada[15].

La présente revue systématique de la documentation a été réalisée afin de fournir les données probantes permettant d'émettre des recommandations au sujet de l'utilisation de Fluad[MD] pour

la prévention de la grippe chez les enfants de 6 à 72 mois. Fluad Pédiatrique[MC] a fait l'objet d'un avis de conformité de Santé Canada le 28 novembre 2014 (soit après la fin de la présente revue) pour son emploi chez les jeunes enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans. Son autorisation pour utilisation au Canada repose sur des données d'immunogénicité et d'innocuité favorables au produit.

# MÉTHODES D'EXAMEN DE LA DOCUMENTATION

## STRATÉGIE DE RECHERCHE

La recherche de la documentation a été effectuée dans trois bases de données électroniques principales : Medline, Embase et Web of Science. Les stratégies de recherche étaient fondées sur les termes de MeSH (Medical Subject Headings) pour Medline; sur le système d'indexation Emtree pour Embase; et sur des mots clés pour les trois bases de données. Plus précisément, l'interface Ovid a été utilisée pour les recherches dans les bases de données suivantes : Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® (de 1946 à aujourd'hui), Embase (de 1974 à 2014) et Web of Science Core Collection.

La stratégie de recherche générale était la suivante : (Fluad®) OU (influenza vaccine ET adjuvant) ET (Pediatric). Seules les études menées auprès de sujets humains ont été fouillées (voir l'Annexe A pour les détails de l'algorithme de recherche). Toutes les recherches se sont limitées aux articles publiés entre le 1er juin 2004 et le 30 juin 2014. La stratégie de recherche a été appliquée aux trois bases de données électroniques principales le 18 juillet 2014, et a fourni 1 529 articles.

Trois bases de données supplémentaires ont été consultées, soit CINAHL, celle du site Web ClinicalTrials.gov et celle de la bibliothèque Cochrane. Les termes utilisés pour la recherche générale dans ces bases de données étaient les suivants : « Fluad® OU MF59 ». Aucune autre restriction n'était appliquée afin de maximiser les résultats dans ces petites bases de données. Cette recherche a été effectuée le 21 juillet 2014, et a permis de trouver 232 articles.

Afin d'inclure un plus large éventail d'articles, en particulier concernant le fardeau de la maladie, une recherche supplémentaire a été effectuée à l'aide de la stratégie de recherche générale suivante utilisant les mots « influenza », « pediatric » et « Canada » et se limitant aux articles publiés après 2004. Cette recherche a été appliquée aux trois mêmes bases de données principales, soit Medline, Embase et Web of Science. Diverses sources de « littérature grise » ont aussi été consultées, notamment les bases de données de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC; p. ex. le programme « Surveillance de l'influenza ») et les tableaux d'évaluation clinique des vaccins de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). En outre, les examinateurs ont tiré parti des renvois vers d'autres articles (recherches antérogrades) ainsi que des articles cités (recherches rétrogrades) dans les différents textes retenus afin de trouver d'autres articles potentiellement pertinents. Cela fut accompli au moyen des outils Google Scholar et Scopus, ainsi que des références des études incluses. Ces recherches (antérogrades et rétrogrades) ont permis de trouver une étude supplémentaire. En outre, une affiche publiée a été fournie par le fabricant par l'entremise de notre personne-ressource au Centre international des maladies infectieuses (CIMI).

Dans la mesure du possible, des alertes par courriel ont été programmées dans les bases de données afin d'informer l'équipe de la revue de la documentation des nouvelles références publiées répondant aux critères de la stratégie de recherche établis pour chaque base de données. Au bout du compte, cette méthode ne rapporta aucun article pertinent. Un total de 1 761 documents ont été identifiés grâce aux recherches dans les bases de données bibliographiques, auxquels se sont ajoutés 2 documents provenant d'autres sources. Le retrait des doublons a ramené à 1 173 le nombre de références pouvant être sélectionnées (Annexe B).

## ÉVALUATION PRÉALABLE DE L'ADMISSIBILITÉ

Deux examinateurs indépendants ont filtré tous les titres et les résumés des articles afin d'en dégager les documents pertinents; et ce, au moyen des critères d'admissibilité préétablis suivants : (i) étude de recherche principale, quelle que soit la méthodologie utilisée, évaluant le vaccin Fluad[MD]; (ii) fourchette d'âge chevauchant le groupe d'âge de la population d'intérêt (6 à 72 mois); (iii) date de publication entre le 1er juin 2004 et le 30 juin 2014. Les rapports des cas, les études de série de cas, et les articles d'opinion ont été exclus.

Ces critères retenus, 1 116 documents ont été exclus. Parmi les 57 articles restants, 29 traitaient de Fluad[MD] et furent donc retenus pour une analyse du texte intégral. Les autres articles (28) concernaient d'autres vaccins antigrippaux contenant l'adjuvant MF59 (p. ex., le vaccin monovalent contre la grippe pandémique H1N1).

Seuls les articles (retenus aux fins d'examen du texte intégral) considérés comme non admissibles par les deux examinateurs indépendants ont été exclus. Tout désaccord a été réglé au moyen d'une consultation auprès d'un examinateur tiers. Les articles étaient exclus si, après examen du texte intégral, ils étaient considérés comme ne satisfaisant pas aux critères d'inclusion (décrits ci-dessus). Sur cette base, 13 articles ont été exclus pour les raisons suivantes : groupe d'âge à l'extérieur de la fourchette exigée (n = 1); intervention par un vaccin ou un traitement autre que Fluad[MD] (3); aucun résultat d'intérêt (1); et article ne concernant ni une étude de recherche principale ni un examen systématique (8). Huit articles ont été soumis à un examen détaillé, parmi lesquels sept décrivaient des essais cliniques contrôlés ayant comparé Fluad[MD] à au moins un VTI de comparaison; le dernier de ces articles était un essai non contrôlé évaluant Fluad[MD] chez des enfants en bonne santé comparativement à des enfants atteints d'arthrite. Toutes les études comprenaient au moins une population de patients chevauchant le groupe d'âge critère des 6 à 72 mois. En outre, plusieurs articles (recherche d'étude principale pertinente, revues, etc.) ont également été retenus pour faciliter la rédaction de la présente revue de la documentation, sans toutefois être inclus dans les tableaux sommaires (Annexe B).

## ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES

Les articles retenus pour revue ont été soumis à une évaluation critique indépendante par deux examinateurs, conformément aux lignes directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) et aux critères propres à la méthodologie décrits dans l'article de Harris et ses collaborateurs[17]. Toutes les études incluses ont été évaluées comme

« acceptables » ou de qualité supérieure d'après l'information qu'elles renfermaient, et aucune étude n'a été exclue en raison d'une méthodologie médiocre.

### EXTRACTION DES DONNÉES

Deux examinateurs ont chacun extrait indépendamment les données des articles sélectionnés à l'aide d'un formulaire commun de résumé conçu pour saisir des données correspondant à chacun des résultats d'intérêt, soit efficacité du vaccin, mesures des réponses immunogènes (p. ex. séroconversion, séroprotection et titres moyens géométriques des anticorps) et résultats liés à l'innocuité (effets indésirables sollicités, non sollicités et graves). Le formulaire vérifiait également la présence des facteurs pouvant influer sur les résultats de l'étude, tels que les différentes préparations vaccinales, les saisons grippales, les groupes d'âge des participants et les critères d'inclusion. Les désaccords ou irrégularités entre les responsables des résumés ont été réglés au moyen de discussions ou de consultation d'un examinateur tiers.

## UTILISATION DE FLUAD$^{MD}$ CHEZ LES ENFANTS (6 À 72 MOIS)

### FARDEAU DE LA GRIPPE CHEZ LES ENFANTS ÂGÉS DE 6 À 72 MOIS

Peu véritablement connu, le fardeau de la maladie attribuable à la grippe chez les jeunes enfants est substantiel. Nair et ses collaborateurs ont analysé les données de 43 études menées en population auprès de plus de 8 millions d'enfants âgés de moins de 5 ans provenant de pays de différentes régions de l'OMS[18]. Ils ont estimé qu'environ 90 millions d'infections grippales, 20 millions de cas d'infection aiguë des voies respiratoires inférieures (IAVRI) associée à la grippe et 1 million de cas d'IAVRI graves surviennent chaque année dans le monde chez les enfants âgés de moins de 5 ans[18]. Ils ont également estimé que la grippe était responsable d'environ 13 % de toutes les IAVRI et de 7 % de tous les cas graves d'IAVRI au sein de ce groupe d'âge.

Les taux d'incidence de la grippe varient d'une année à l'autre, selon la souche en circulation, la vulnérabilité de la population et d'autres facteurs environnementaux. Dans les pays développés, le taux d'incidence regroupée (IC à 95 %) des épisodes de grippe a été estimé par Nair et ses collaborateurs à environ 550 cas (280-1 000) pour 10 000 enfants âgés de moins de 5 ans par année, tandis que les taux d'IAVRI et de cas graves d'IAVRI attribuables à la grippe étaient d'environ 120 (70-180) et 10 (10-20) cas pour 10 000 années-personnes, respectivement[18]. Ces taux étaient environ deux à trois fois plus élevés dans les pays en développement. Ces chiffres sous-estiment probablement le véritable fardeau de la grippe, car la plupart des études étaient basées sur des systèmes de surveillance passive dans les hôpitaux et utilisaient des tests de détection rapide de la grippe relativement peu sensibles. L'Organisation mondiale de la Santé estime que durant les saisons interpandémiques, de 20 à 30 % des enfants contractent un virus de la grippe[1]. Dans certaines populations, par exemple les enfants fréquentant les garderies, les taux d'attaque peuvent dépasser 50 %[19,20].

L'âge de l'enfant est un déterminant très important du risque d'infection grippale. Les données probantes d'études de séroprévalence suggèrent que la plupart des enfants sont exposés à au moins un virus de la grippe A avant l'âge de 6 ans[19]. Par contre, seulement un petit pourcentage

(20 à 30 %) des enfants âgés de 0 à 6 ans présentent des anticorps IgG dirigés spécifiquement contre les virus grippaux B[21], ce qui appuie la notion selon laquelle les enfants non vaccinés acquièrent une immunité naturelle contre la grippe de type B plus lentement qu'ils ne le font contre la grippe de type A[22].

Au Canada, et selon la saison (2003-2004 à 2011-2012), les enfants âgés de moins de 4 ans représentaient entre 10 à 33 % de tous les cas de grippe confirmés en laboratoire signalés par le Programme de surveillance et de détection des virus respiratoires (PSDVR), tandis que ceux âgés de 5 à 9 ans, entre 5 et 12 %. À noter que les groupes d'âge des moins de 4 ans et des 5 à 9 ans représentent chacun environ 5 à 6 % de la population canadienne. Outre les taux d'infection plus élevés, ces chiffres peuvent également refléter l'utilisation accrue des services de soins de courte durée pour cette population de jeunes enfants et la probabilité plus élevée de demandes d'épreuves de laboratoire. Durant les saisons grippales, les enfants âgés de moins de 4 ans atteints d'un syndrome grippal (SG) représentent entre 3 à 7 % de toutes les consultations pour des soins primaires effectuées chez les cliniciens sentinelles participant au programme de surveillance nationale de la grippe (intitulé Surveillance de l'influenza), ce qui reflète le fardeau de la grippe (et des autres agents pathogènes des voies respiratoires) imposé sur le système de soins de santé. Il est à noter que les taux élevés des cas de grippe confirmés en laboratoire chez les jeunes enfants observés dans les données du PSDVR concordent avec les résultats observés dans les études prospectives de surveillance active menées ailleurs[18,19].

Le jeune âge est également un important facteur de risque de complications, de maladie grave et d'hospitalisation chez les personnes infectées par la grippe. En général, les enfants âgés de moins de 2 ans courent un risque accru d'affection grippale grave, tandis que les enfants plus âgés (5 à 9 ans) sont les plus susceptibles de contracter la grippe [1]. Par exemple, dans les pays développés, dont le Canada, les taux estimés d'hospitalisations attribuables à la grippe chez les nourrissons variaient de 10 à plus de 100 pour 10 000 individus [19,23-25]. Dans une étude canadienne, le taux le plus élevé d'hospitalisation attribuable à la grippe, soit 20 cas pour 10 000 nourrissons par année, a été observé chez les jeunes enfants âgés de 6 à 11 mois, ce qui était comparable au taux d'admission chez les 60 à 65 ans[24]. Néanmoins, les infections causées par le virus respiratoire syncytial et les virus para-influenza demeuraient plus fréquentes chez les nourrissons hospitalisés comparativement aux infections grippales, et ce, même durant les périodes de pointe de transmission de la grippe[24].

Les complications de la grippe, telle l'otite moyenne aiguë (25 à 75 %), sont très courantes, en particulier chez les enfants âgés de moins de 2 ans[19]. La grippe peut aussi provoquer un croup et une bronchiolite et exacerber les symptômes de l'asthme. Les complications plus graves comprennent les co-infections bactériennes, par exemple les pneumonies à staphylocoques, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), l'encéphalite et le syndrome de Guillain-Barré[19,25,26]. En général, les taux précis des différentes complications ne sont pas connus, mais il est largement accepté que ces complications sont plus courantes chez les très jeunes enfants et chez ceux atteints d'une maladie chronique sous-jacente[10,25,27].

Les taux de maladies respiratoires graves attribuables à la grippe ont tendance à diminuer avec l'âge chez les enfants[19]. Par exemple, dans la revue systématique de Nair et ses collaborateurs, le taux regroupé d'IAVRI graves liées à la grippe était deux fois plus élevé chez les nourrissons (20/10 000) comparativement à celui observé chez tous les enfants âgés de moins de 5 ans[18]. Chez les enfants âgés de plus de 5 ans, le taux d'hospitalisation est seulement d'environ 5/10 000 et une proportion plus élevée de ces enfants présentent une affection médicale sous-jacente. Au cours de la période s'étalant de 2003-2004 à 2011-2012, le nombre d'hospitalisations pédiatriques associées à la grippe, tel que rapporté par les centres canadiens

participants du réseau du Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT), a varié de 370 à 948 par saison. Entre 11 et 23 % de toutes les hospitalisations pédiatriques signalées concernaient des nourrissons âgés de 0 à 5 mois (8 à 32 %, des jeunes enfants âgés de 6 à 12 mois; et 20 à 27 %, des enfants âgés de 2 à 4 ans). Globalement, environ 70 à 75 % de toutes les hospitalisations pédiatriques se sont produites chez les enfants âgés de moins de 5 ans, sauf au cours de la pandémie de 2009, où cette tranche d'âge représentait moins de 60 % de toutes les hospitalisations pédiatriques.

D'après les données du programme IMPACT, la majorité (60 à 99 %) des hospitalisations pédiatriques étaient dues à la grippe de type A, sauf durant la saison 2011-2012, où le virus grippal B a été identifié dans environ 60 % des hospitalisations pédiatriques. À l'exception de la pandémie de 2009, à chaque saison et de façon constante, environ 50 % des enfants hospitalisés présentaient une affection médicale sous-jacente. Environ 10 à 15 % de tous ces enfants admis à l'hôpital ont dû passer par l'unité des soins intensifs.

À l'exception de l'année pandémique, le nombre de décès attribuables à la grippe chez les enfants canadiens était faible, variant de 2 à 6 par saison, ce qui représente moins de 0,8 % de tous les enfants hospitalisés pour une maladie associée à la grippe confirmée dans les centres participants du programme IMPACT. Environ la moitié de ces décès sont survenus chez des jeunes enfants âgés de 6 à 23 mois, ce qui correspond à environ 1,5 % des cas hospitalisés pour une grippe dans ce groupe d'âge. Le taux moyen de létalité liée à toute infection confirmée en laboratoire chez les enfants est beaucoup plus faible (< 0,15 %), et probablement plusieurs fois inférieur au taux de létalité liée à toutes les infections grippales. Ces chiffres sont conformes aux estimations d'autres pays développés où les taux de mortalité étaient généralement inférieurs à 1 décès pour 100 000 années-personnes et où le taux regroupé de létalité liée aux IAVRI graves associées à la grippe était de 0,17 % (IC à 95 % : 0,08-0,26 %)[19]. Ces chiffres sont probablement 10 à 20 fois supérieurs dans les pays en développement[19].

Dans une étude de surveillance menée dans l'ensemble des États-Unis au cours de la saison 2003-2004, Bhat et ses collaborateurs ont répertorié un total de 153 décès associés à la grippe chez les enfants. Les taux de mortalité étaient les plus élevés chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois (environ 9 cas pour 100 000 nourrissons par année), diminuant avec l'âge pour atteindre environ 0,11/100 000 chez les 5 à 17 ans[26]. Environ 50 % des enfants présentaient au moins une affection chronique sous-jacente, le plus souvent des maladies respiratoires ou cardiaques. Environ 40 % des décès sont survenus à la maison, pendant le transport vers l'hôpital ou au service des urgences, ce qui témoigne de la nature soudaine et inattendue de ces décès[26]. Seulement 16 % de ces enfants qui sont décédés et dont le statut vaccinal était connu avaient reçu au moins une dose du vaccin antigrippal durant ladite saison 2003-2004.

## EFFICACITÉ POTENTIELLE ET EFFICACITÉ RÉELLE

L'essai contrôlé randomisé (code d'identification de Novartis : V70P5) mené auprès d'enfants âgés de 6 à 72 mois au cours de deux saisons consécutives (2007-2008 et 2008-2009) en Allemagne et en Finlande fut la seule étude à fournir des données sur l'efficacité de Fluad[MD] (nommé ci-après « le VTIa ») contre la maladie (confirmée de façon autre que sérologique; critère d'évaluation : grippe confirmée par PCR)[28]. Les enfants (N = 4 707) ont été répartis aléatoirement selon un rapport 2:2:1 pour recevoir deux doses, à 28 jours d'intervalle, du VTIa, des VTI ou d'un des vaccins témoins non antigrippaux (vaccin conjugué contre le

méningocoque C ou vaccin contre l'encéphalite). Le VTIa et les VTI utilisés renfermaient des doses comparables des souches vaccinales recommandées par l'OMS. Chez les jeunes enfants âgés de 6 à moins de 36 mois, une demi-dose (0,25 mL) des vaccins a été administrée, alors qu'une dose complète (0,5 mL) a été administrée aux enfants âgés de 36 à moins de 72 mois. Les trois groupes de l'étude étaient comparables pour ce qui est des caractéristiques démographiques et des taux d'attrition.

Les taux d'attaque de la grippe confirmée par PCR dans les groupes témoins étaient relativement faibles au cours des deux saisons : 2,5 % en 2007-2008 et 5,2 % en 2008-2009. Les estimations de l'efficacité potentielle du vaccin (EV) ont été calculées pour la saison 2008-2009, qui a été dominée par la souche A/H3N2 correspondant à celle du vaccin (90 % de tous les isolats; 10 % de souches grippales B non concordantes avec la lignée). L'EV n'a pas été calculée pour la saison 2007-2008 en raison du faible nombre de cas. Au cours de la saison 2008-2009, le VTIa a été efficace à 86 % (IC à 95 % : 73-92 %) (par rapport aux vaccins témoins non antigrippaux) contre toutes les souches, comparativement à 40 % (11-60 %) pour le VTI (par rapport aux vaccins témoins non antigrippaux). L'efficacité potentielle du VTIa par rapport au VTI était de 76 % (55-87 %). L'EV du VTIa chez les 6 à 36 mois était moindre (79 %) comparativement aux enfants âgés de 36 à 72 mois (92 %). Les valeurs correspondantes pour le VTI étaient de 40 % et 45 %, respectivement.

Les estimations de l'EV ont très peu varié lorsque les données des deux saisons ont été combinées et que seules les souches correspondant à celles du vaccin ont été évaluées. En raison de la prédominance de la souche A/H3N2, les auteurs ont fait remarquer qu'aucune conclusion ne peut être tirée en ce qui a trait à l'EV contre la souche A/H1N1 ou la grippe B. En outre, le VTI utilisé au cours de la saison 2008-2009 était un produit à virion fragmenté fabriqué par GSK Biologicals, par opposition au VTI sous-unitaire fabriqué par Novartis Vaccins qui avait été utilisé au cours de la saison précédente (données non contributives). Chez les enfants âgés de 6 à 35 mois, les titres d'anticorps dirigés spécifiquement contre la souche de la préparation vaccinale (VTI) de GSK étaient 48 à 63 % inférieurs à ceux observés contre la souche d'une préparation comparable de Sanofi Pasteur évaluée dans le cadre d'une autre étude sans lien avec l'essai, menée au cours de la saison 2006-2007[30,31].

L'Agence européenne des médicaments (EMA) s'est dite préoccupée par la qualité de l'essai V70P5 au cours du processus réglementaire d'approbation en 2011. Ont été relevées des lacunes critiques de poids en ce qui concerne les bonnes pratiques cliniques (BPC), à la suite d'une inspection des centres de l'étude principale[31]. Ces lacunes comprenaient les suivantes :

- Système d'assurance de la qualité déficient dans un laboratoire en Allemagne
- Fiabilité de la collecte et de la manipulation des données des patients (notamment l'enregistrement des effets secondaires et le repérage des cas grippaux suspects);
- Problèmes au niveau de l'entreposage et du transport des échantillons, y compris surveillance inadéquate de la température (certains échantillons pourraient avoir été soumis à des températures entraînant leur dégradation).

Comme le montre la monographie de produit, les données de l'essai d'efficacité n'ont pas non plus été prises en compte lorsqu'il a été question d'autoriser le vaccin au Canada. Le CCNI estime que les observations du rapport de l'EMA devraient être considérées lors de l'évaluation des résultats de l'étude.

## IMMUNOGÉNICITÉ

Dans tous les essais, les critères d'homologation du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Union européenne (UE) (CHMP/BWP/214/96) pour les vaccins antigrippaux interpandémiques (établis pour les adultes âgés de 18 à 60 ans) ont été utilisés comme points de référence pour évaluer les réponses immunitaires observées. Les organismes réglementaires tant au Canada, qu'aux États-Unis et en Europe acceptent les données immunologiques (titres d'anticorps IH) comme substituts acceptables à des fins de protection cliniques, et les mêmes critères sont utilisés pour les adultes et les enfants. Un titre d'anticorps IH ≥ 1:40 a été reconnu comme un indicateur immunologique correspondant à une réduction de 50 % du risque d'infection par la grippe chez les adultes (selon une étude menée par Hobson et ses collaborateurs)[34]. Toutefois, sont insuffisantes les données probantes sur le seuil (titres d'anticorps IH) requis pour conférer le même niveau de protection chez les enfants[35].

Une évaluation récente des indicateurs immunologiques à des fins de protection des enfants suggère qu'il faudrait peut-être des titres plus élevés pour conférer à ce groupe le même niveau de protection que pour les adultes. Se fondant sur les données de la cohorte d'évaluation de l'immunogénicité de l'essai V70P5, Black et ses collaborateurs ont estimé qu'un titre d'anticorps IH ≥ 1:40 était associé à une réduction de seulement 22 % du risque chez les enfants en bonne santé jamais vaccinés âgés de 6 à 72 mois[35]. Une valeur seuil beaucoup plus élevée (1:110) était associée à un taux de protection clinique de 50 %, tandis que des titres de 1:330 et de 1:629 étaient associés à une protection clinique de 80 % et 90 %, respectivement. Comme dans l'étude de Hobson[34], l'analyse de Black et ses collaborateurs était fondée sur la protection conférée contre une infection par une souche A/H3N2 correspondant à celle du vaccin. On ne sait pas avec certitude si les résultats s'appliqueraient aux souches A/H1N1, de type B ou non concordantes. On ignore également si ces estimations s'appliquent indifféremment aux vaccins avec adjuvant et ceux sans adjuvant, des différences significatives pouvant exister en ce qui concerne l'avidité des anticorps générés ou d'autres aspects de la réponse immunitaire, celles-ci causées par la présence de l'adjuvant[35]. Finalement, les estimations étaient imprécises en raison du nombre très peu élevé de cas (n = 22) entraînant des intervalles de confiance relativement larges.

Outre l'essai susmentionné (V70P5)[28], deux études de phase II (V70P2[32] et V70P6[33]) ont évalué l'immunogénicité du VTIa comparativement à celle de VTI chez des enfants en bonne santé jamais vaccinés auparavant âgés de 6 à 36 mois. L'essai V70P6 a également recueilli des données chez les 36 à 59 mois. Dans les trois études, les vaccins étaient administrés deux fois à 28 jours d'intervalle. Les enfants âgés de 6 à 35 mois ont reçu 0,25 mL du vaccin par dose, tandis que les enfants âgés de 36 à 72 mois ont reçu 0,5 mL par dose. Les trois études ont utilisé l'épreuve d'inhibition de l'hémagglutination (IH) pour mesurer la réponse immunitaire avant l'administration de chaque dose (jour 1 et jour 29) et environ trois semaines après l'administration de la deuxième dose (jour 50).

Se fondant sur les critères d'immunogénicité standard du CHMP établis pour les adultes âgés de 18 à 60 ans, les trois études (V70P5, V70P2 et V70P6) ont démontré de façon uniforme que le VTIa satisfaisait à au moins deux critères du CHMP pour la protection contre les souches de la grippe A après l'administration d'une dose unique, mais qu'une deuxième dose s'avérait nécessaire pour obtenir une réponse suffisante contre la souche grippale B. Règle générale, le VTIa a induit une réponse anticorps IH contre les souches B inférieure à celle contre les souches A, mais plus robuste (souches B) que celle induite par les VTI. De même, le VTIa a induit une réponse plus solide contre les souches grippales hétérologues A comparativement

aux souches hétérologues B, et dans les deux cas, la réponse était plus robuste que celle observée avec les vaccins de comparaison.

Un profil semblable a été observé dans une étude de détermination de la dose et du schéma posologique ayant comparé les préparations avec adjuvant et sans adjuvant des vaccins antigrippaux trivalent et quadrivalent (V70P6)[33]. Cette étude a été menée à l'aide d'un plan factoriel et avec diverses doses d'HA et de l'adjuvant MF59. Elle a permis de constater que l'ajout d'un adjuvant augmentait sensiblement les titres moyens géométriques (TMG); et ces titres augmentaient encore légèrement par suite de doses accrues de MF59. Les enfants ayant reçu une dose du VTIa, ou son équivalent quadrivalent, étaient bien protégés contre les souches grippales A, mais peu de ces enfants (17 %) étaient séroprotégés contre les souches B le jour 29 (juste avant l'administration de la deuxième dose). Entre 79 et 97 % des enfants ayant reçu deux doses d'un vaccin contenant 7,5 ou 15 µg d'HA (par souche) et 50 % de la dose pour adultes de l'adjuvant MF59 étaient séroprotégés contre les souches B le jour 50. Par comparaison, les VTI contenant 7,5 et 15 µg d'HA n'ont pas répondu aux critères du CHMP de séroprotection pour adultes contre les souches B, même après une deuxième dose. L'étude a également démontré que l'ajout d'une deuxième souche B n'a pas influé sur l'immunogénicité du vaccin contre les autres souches.

L'étude de prolongation V70P2E1[36] a évalué l'immunogénicité d'une troisième dose (« de rappel ») du VTIa ou d'un VTI à virion fragmenté administré au cours de la saison suivante, soit un an après l'administration des deux doses initiales aux enfants participant à l'étude V70P2, qui ont reçu antérieurement le VTI avec l'adjuvant MF59. Dans cet essai de petite taille, tant le VTIa que le VTI ont induit une séroprotection de 100 % (IH ≥ 1:40) contre les souches grippales A, mais seul le VTIa a induit une séroprotection de 100 % contre la souche grippale B (comparativement à 68 % avec le VTI). En général, le VTIa a induit des TMG plus élevés comparativement au VTI, en particulier chez les plus jeunes enfants.

Dans un essai de phase II récemment publié (V70_34)[37], Zedda et ses collaborateurs, après avoir appliqué des critères de séroprotection plus rigoureux (IH ≥ 1:330), ont rapporté des taux de séroprotection plus élevés avec le VTIa (80 à 92 %) comparativement au VTI (28 à 53 %) contre les souches de la grippe A chez les jeunes enfants en bonne santé âgés de 6 à 36 mois ayant reçu deux doses de 0,25 mL à quatre semaines d'intervalle. Les valeurs comparables contre la souche B/Brisbane étaient nettement inférieures : 40 % avec le VTIa et 10 % avec le VTI. En outre, le VTIa a induit une expansion des lymphocytes T CD4+ contre les souches tant homologues qu'hétérologues, tandis que le VTI n'a induit une expansion significative de ces lymphocytes que contre les souches homologues. Toutefois, aucune différence n'a été notée dans le profil des cytokines des lymphocytes T CD4+ dirigés contre les virus grippaux, lequel était dominé par la production d'IL-2 et du TNF-α, quel que soit le vaccin.

Une affiche publiée décrivant un essai clinique mené dans plusieurs centres (V70_29) en Argentine, en Australie, au Chili, aux Philippines et en Afrique du Sud (n = 6 100) nous a été remise par Novartis[38]. L'information fournie comprenait des données sur l'immunogénicité comparant des enfants ayant reçu un VTI de type sous-unitaire (VTI-1) ou à virion fragmenté (VTI-2) à des enfants recevant le VTIa. L'application de critères de séroprotection plus rigoureux (IH ≥ 1:330) s'est traduite par un pourcentage plus élevé de participants séroprotégés contre la souche homologue A/H1N1 dans le groupe recevant le VTIa (91 %) comparativement aux groupes VTI-1 (56 %) et VTI-2 (61 %) suivant l'administration de la deuxième dose (jour 50). Des chiffres comparables ont été signalés pour la souche homologue A/H3N2 (VTIa p/r au VTI-1 p/r au VTI-2 : 95 %, 66 % et 74 %). Par ailleurs, les pourcentages correspondants étaient beaucoup plus faibles pour la souche B/Brisbane (56 % p/r à 28 % p/r à 25 %),

néanmoins toujours en faveur du VTIa. En outre, les receveurs du VTIa ont maintenu des TMG plus élevés que les receveurs du VTI-1 et du VTI-2 contre les trois souches homologues le jour 209. Cet essai fut publié subséquemment, soit vers la fin de la revue de la documentation, et on rapporta que les critères de non-infériorité redéfinis étaient atteints par le VTIa pour ce qui est des titres moyens géométriques (TMG) et des taux de séroconversion le jour 50, comparativement au VTI-1 et au VTI-2. Le VTIa a également satisfait au critère de supériorité comparativement au VTI-1, ce qui ne fut pas le cas par comparaison avec le VTI-2[(39)].

Une seule étude a examiné l'immunogénicité du VTIa chez les enfants et les adolescents (âge moyen de 9 ± 5 ans) atteints d'une maladie auto-immune, soit l'arthrite juvénile idiopathique (AJI)[40]. Cette étude a comparé des garçons en bonne santé à des garçons ayant reçu un diagnostic d'AJI et traités par des médicaments antirhumatismaux. Les résultats indiquent que l'immunogénicité du VTIa chez les jeunes patients atteints d'AJI traités par des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) (méthotrexate ou sulfasalazine) n'était pas significativement différente de celle observée chez des enfants en bonne santé du même âge. Cependant, chez les sujets ayant reçu l'étanercept (antagoniste du TNF-α) seul ou en combinaison avec le méthotrexate, l'immunogénicité du vaccin était satisfaisante contre les souches de la grippe A (quoique les TMG étaient moins élevés), mais significativement altérée contre les souches de la grippe B, comparativement aux enfants ne recevant pas l'étanercept.

## INNOCUITÉ

Des données sur l'innocuité clinique ont été recueillies dans tous les essais identifiés évaluant l'immunogénicité et l'efficacité du VTIa chez des enfants. Pour leur part, Black et ses collaborateurs ont regroupé des données d'innocuité provenant de plusieurs essais sur le VTIa et d'autres essais qui ont utilisé un vaccin antigrippal contenant l'adjuvant MF95, également menés chez des enfants[41]. Aucune étude d'observation n'a été trouvée. Les EI « graves » étaient rares, et sont survenus à un taux semblable chez les receveurs du VTIa et les receveurs des vaccins de comparaison. Toutefois, parmi les sept études présentant des données sur l'innocuité, cinq avaient moins de 500 participants et étaient peu habilités à détecter les EI rares mais d'importance clinique. Bien qu'aucune donnée sur le VTIa administré aux enfants n'ait été recueillie depuis sa commercialisation, l'expérience acquise sur ce vaccin chez les adultes plus âgés est considérable (fait l'objet d'une autre revue dans une déclaration précédente du CCNI[14]).

Parmi tous les essais sur le VTIa pédiatrique, et quel que soit le groupe d'âge ou le type de vaccin de comparaison utilisé, un pourcentage additionnel de 10 à 15 % de receveurs du VTIa ont présenté des réactions locales et générales sollicitées comparativement aux receveurs des VTI. La plupart des réactions étaient décrites comme « légère à modérée » et se sont résolues spontanément au cours des deux ou trois jours suivants. Aucune différence significative n'a été notée quant à l'incidence des EI locaux suivant la première et la deuxième vaccination. Par contre, l'incidence des EI généraux était légèrement plus faible suivant la deuxième vaccination. Les réactions graves étaient rares (< 1 %) dans tous les groupes de vaccin.

Chez les enfants âgés de 3 à 36 mois, les réactions locales les plus souvent signalées étaient : sensibilité (fourchettes : 18 à 33 % avec le VTIa; et 15 à 26 % avec les vaccins de comparaison) et érythème (15 à 25 % avec le VTIa; et 11 à 22 % avec les vaccins de comparaison). Les réactions locales graves, y compris les cas graves d'ecchymose, d'induration, d'érythème ou de sensibilité, sont survenues chez moins de 1 % des sujets, quel que soit le groupe de vaccin. Il n'y a eu aucune augmentation de l'incidence des réactions

locales après l'administration d'une troisième dose l'année suivante dans l'étude de prolongation (V70P2E1). Des tendances semblables ont été signalées chez les enfants plus âgés (> 36 mois), bien que, comme on pouvait s'y attendre, la douleur au point d'injection était la réaction locale la plus fréquemment signalée (36 à 48 % avec le VTIa; et 27 à 35 % avec les vaccins de comparaison). Les réactions locales graves étaient légèrement plus fréquentes (1 à 3 %) au sein de ce groupe d'âge comparativement aux enfants plus jeunes.

Chez les 3 à 36 mois, la réaction générale la plus fréquemment signalée était l'irritabilité (21 à 32 % avec le VTIa; et 19 à 26 % avec les vaccins de comparaison). Les pleurs inhabituels et les changements dans les habitudes alimentaires étaient également courants (légèrement plus fréquents chez les receveurs du VTIa; environ 15 à 25 %). Des épisodes de fièvre (≥ 38 $^{o}$C) ont été signalés chez 5 à 25 % des enfants, quel que soit le groupe de vaccin. Une température corporelle de 40 $^{o}$C ou plus a été signalée chez moins de 1 % des enfants de l'essai V07P5, l'incidence étant semblable dans chacun des groupes de vaccin. Chez les enfants plus âgés, les réactions générales les plus fréquemment signalées étaient les suivantes : malaise (environ 15 % dans tous les groupes) et fatigue (21 à 33 % avec le VTIa et 17 à 20 % avec les vaccins de comparaison). Les épisodes de fièvre sont survenus à un taux comparable à celui observé chez les enfants plus jeunes.

L'incidence des EI non sollicités était comparable dans les groupes recevant le VTIa et ceux recevant les vaccins témoins actifs, les incidents les plus fréquemment signalés regroupant les affections courantes habituelles de l'enfance (p. ex. toux, otite moyenne, rhinite, infection des voies respiratoires supérieures [IVRS], diarrhée, etc.). L'incidence des EI non sollicités considérés comme possiblement ou probablement liés à la vaccination (p. ex. fièvre, éruption cutanée, etc.) était également semblable (taux total d'environ 10 % au cours des trois semaines suivant l'administration du vaccin dans chacun des groupes de vaccin).

Les EI graves (empêchant le sujet d'effectuer ses activités quotidiennes normales) étaient peu fréquents dans les deux groupes de vaccin et étaient très rarement (< 1 %) liés à l'administration du vaccin. Ceux-ci comprenaient des cas très peu nombreux (1 ou 2 pour chaque incident) de cyanose, de comportement anormal, d'asthme, de thyroïdite auto-immune, de purpura thrombo-cytopénique immun (PTI) et d'épilepsie. En particulier, aucune donnée n'a démontré une incidence accrue de convulsions fébriles ou d'autres types de convulsions dans les groupes recevant le VTIa. Un décès, survenu dans le groupe de comparaison de l'essai V70P6, n'a pas été jugé comme étant lié à l'administration du vaccin.

Des données sur l'innocuité ont également été recueillies par Nolan et ses collaborateurs dans l'essai susmentionné mené dans plusieurs centres (V70_29)[38-39]. Les EI sollicités possiblement liés à la vaccination sont survenus à une fréquence semblable dans les trois groupes de vaccin (5 à 7 % des sujets), les incidents étant légèrement plus fréquents après la première vaccination qu'après la deuxième. Les taux d'EI non sollicités étaient très faibles et semblables dans les trois groupes (VTIa, VTI sous-unitaire et VTI fragmenté) (< 1 % des sujets), tandis que les taux d'EI graves (EI mortels, menaçant le pronostic vital, entraînant une hospitalisation, entraînant une prolongation de l'hospitalisation ou entraînant une invalidité majeure) se rapprochaient également dans les trois groupes de vaccin (4 à 5 % des sujets dans chaque groupe). Les taux de fièvre (≥ 38 $^{o}$C) chez les 24 à moins de 72 mois étaient plus élevés chez les sujets qui avaient reçu le VTIa (25 %) que chez les receveurs des VTI (13 %), mais étaient semblables dans les trois groupes de vaccin chez les plus jeunes âgés de 6 à moins de 24 mois (19 à 24 %).

Une seule étude a fourni des données sur l'innocuité du VTIa administré à des enfants atteints d'une maladie auto-immune sous-jacente[40]. Des réactions locales sont survenues chez environ 40 % des sujets; et des réactions générales chez environ 30 %, aucune différence significative n'ayant été observée entre les enfants en bonne santé (n = 30) et les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) (n = 60). Un EI grave (fièvre et coxalgie), mais transitoire, a été signalé chez un patient atteint d'AJI âgé de 6 ans traité par des ARMM, mais a disparu spontanément. Le suivi à trois mois suivant la vaccination n'a révélé aucun changement important de l'activité de la maladie sur le plan clinique ou des valeurs de laboratoire chez les patients atteints d'AJI.

Une étude (V70P6) a utilisé un plan factoriel de dosage et a inclus les versions avec et sans adjuvant des VTI et des VAQ contre la grippe saisonnière chez des enfants âgés de 6 à 36 mois[33]. Dans l'ensemble, il n'y a eu aucune indication d'un risque accru d'EI 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 correspondantes de 7,5 µg.

## LACUNES EN MATIÈRE DE DONNÉES PROBANTES

Les données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle du VTIa chez les enfants âgés de 6 à moins de 72 mois se limitent à un seul essai clinique (V70P5), et la fiabilité de ses résultats soulève des inquiétudes.

Les données probantes démontrant que le VTIa est plus immunogène que les VTI comparables contre les virus grippaux de type A sont limitées, mais concordent entre elles. Cependant, les critères d'homologation standard des vaccins du CHMP ont été utilisés pour évaluer l'immunogénicité des vaccins dans tous ces essais, et on ne sait pas avec certitude si ces critères peuvent être généralisés aux jeunes enfants. En outre, la valeur seuil des titres d'anticorps IH prédictif d'une réduction du risque clinique chez les enfants en santé demeure inconnue. Il n'est également pas clair si ces critères s'appliquent à la protection contre les souches de la grippe B.

Bien qu'il existe des données probantes raisonnables sur l'innocuité du vaccin, il n'y a aucune donnée disponible sur les effets à long terme de l'administration répétée du VTIa. Du reste, les données probantes sont limitées concernant l'innocuité (et l'efficacité) chez les enfants atteints d'une maladie auto-immune, d'un cancer, d'une affection médicale chronique, ou ayant subi une greffe.

Aucune étude comparant directement le VTIa trivalent à un VAQ ou à un VVAI n'a été trouvée. Pourtant, ces vaccins sont les comparateurs les plus appropriés, respectivement, pour les enfants âgés de moins de 2 ans et pour ceux âgés de 2 ans et plus. Dans la plupart des essais, les enfants âgés de 6 à 36 mois ont reçu la moitié d'une dose (0,25 mL), conformément aux lignes directrices réglementaires. Au Canada, la norme de soin est une dose complète (0,5 mL) de vaccin inactivé sans adjuvant chez tous les groupes d'âge, y compris les jeunes enfants âgés de 6 à moins de 36 mois, selon les données probantes démontrant une amélioration de l'immunogénicité sans augmentation de réactogénicité[5]. Par ailleurs, on a relevé un essai réalisé selon un plan factoriel de dosage à versions avec et sans adjuvant de VTI et de VAQ saisonniers, mais l'objectif premier de l'essai ne consistait pas à comparer le VTIa et une dose complète de VVAI; les données n'ont donc pas été regroupées en fonction d'une telle

comparaison. Il conviendrait de mener d'autres essais qui comparent directement une dose de 0,5 mL de VTIa trivalent à une dose de 0,5 mL d'un vaccin antigrippal trivalent ou quadrivalent chez les jeunes enfants âgés de 6 à moins de 36 mois, comme il est recommandé au Canada.

Tous les essais cliniques primaires relevés ont été parrainés et menés par le fabricant en vue d'obtenir l'homologation pour utilisation pédiatrique. Aucune donnée provenant de chercheurs indépendants n'était accessible à des fins d'examen.

## ANALYSE

Un seul essai a recueilli des renseignements sur l'efficacité du VTIa par rapport à celle des VTI. La majeure partie des données ont été obtenues au cours d'une saison bénigne qui était dominée par la souche grippale A/H3N2. Le vaccin de comparaison a induit une réponse immunitaire inférieure à celle induite par des VTI équivalents. Une inspection effectuée par l'EMA a également soulevé des inquiétudes au sujet de la qualité des épreuves de laboratoire et de la validité des techniques de confirmation des cas de grippe, en particulier au centre allemand principal.

Les données probantes montrant que le VTIa est plus immunogène que des VTI comparables 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. Toutefois, il est encore nécessaire d'administrer deux doses du VTIa pour obtenir une réponse immunitaire satisfaisante contre la grippe B. Aussi, il faut noter que le VTIa n'a pas été comparé directement à un VVAI chez les enfants de deux ans ou plus; on ne sait donc pas si le VTIa générerait une réponse immunogène inférieure, supérieure ou équivalente à celle des VVAI. Par conséquent, il sera nécessaire d'effectuer des essais cliniques comparant l'immunogénicité et l'efficacité de schémas à dose unique et à deux doses du VTIa et de VVAI.

En ce qui a trait à la prévention de la grippe ou de ses complications, on ne peut déterminer exactement si la plus forte réponse immunitaire humorale induite par le VTIa constitue un avantage considérable par rapport aux VTI. Les données démontrant que les critères d'immunogénicité classiques du CHMP pour adultes pourraient ne pas convenir aux jeunes enfants sont de plus en plus nombreuses, bien qu'on soit encore loin de savoir quels critères exacts devraient être utilisés à la place pour les enfants.

Les données sur l'innocuité pour les enfants cadrent avec celles du profil d'innocuité des VTIa pour les adultes. Le VTIa est plus réactogène que les VTI, les receveurs du VTIa ayant présenté de 10 à 15 % plus de réactions locales et générales sollicitées comparativement aux receveurs de VTI. Toutefois, la plupart des réactions étaient légères et ont disparu rapidement. Les réactions graves étaient rares, mais il faut noter que toutes les études examinées étaient trop petites pour détecter des EI cliniquement significatifs mais rares. Comme c'est le cas avec tous les autres vaccins contre la grippe, il existe peu de données sur l'innocuité et l'immunogénicité du VTIa chez les enfants atteints d'immunodéficience ou d'une autre maladie chronique.

Cette revue a démontré que dans l'ensemble, le VTIa est probablement à la fois plus immunogène et plus réactogène que les VTI chez les enfants âgés de 6 à 72 mois. Les données sont insuffisantes pour évaluer si, dans la pratique, les VTIa sont plus efficaces que les VTI ou les VVAI, ou s'il y a lieu d'effectuer une analyse risques-avantages éclairée. De plus amples recherches sont nécessaires pour élucider ces points.

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

| ***Abréviation*** | ***Terme*** |
|---|---|
| ARMM : | Antirhumatismal modificateur de la maladie |
| ÉT : | Écart-type |
| IC : | Intervalle de confiance |
| IM : | Intramusculaire |
| VTI : | Vaccin antigrippal trivalent (inactivé) sans adjuvant |
| VTIa : | Vaccin antigrippal trivalent (inactivé) avec adjuvant |
| AJI : | Arthrite juvénile idiopathique |
| A.A. : | Avec adjuvant |
| CHMP : | Comité des médicaments à usage humain de l'UE |
| IH : | Inhibition de l'hémagglutination |
| S.A. : | Sans adjuvant |
| TMG : | Titre moyen géométrique |
| VAQ : | Vaccin antigrippal quadrivalent |
| VAQa : | Vaccin antigrippal quadrivalent avec adjuvant |
| EI : | Effet indésirable |
| EIG : | Effet indésirable grave |

# REMERCIEMENTS

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

**Anciens membres du CCNI :** Dre B. Warshawsky (présidente).

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

**Ancienne représentante de liaison :** Dre A. Mawle (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis)

**Représentants d'office** : Mme G. Charos (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada/Comité canadien sur l'immunisation), Dre G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), Dr (LCol) P. Eagan (Défense nationale et les Forces armées canadiennes), Dr J. Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada), , Dre B. Law (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada), Mme M. St-Laurent (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada), Dr T. Wong (Direction générale de la santé de Premières Nations et des Inuits, Santé Canada).

**Anciens représentants d'office :** Dre A. Klein (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), Dre E. Taylor (Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada), Dr 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 :** Dre B. Cholin, Dr S. Halperin, Dre J. Langley, Dre J. McElhaney, Dre A. McGeer, Dre B. Warshawsky et Dr P. Van Buynder.

# RÉFÉRENCES


1. Organisation mondiale de la Santé. 2008, 2013. Influenza. Accès : http://www.who.int/immunization/topics/influenza/en/ [consulté en 2013].
2. Nicholson, K.G., Wood, J.M., Zambon, M. Influenza. *The Lancet* 2003; 362:1733-45.
3. Jackson, M.L., Nelson, J.C., Weiss, N.S., Neuzil, K.M., Barlow, W., Jackson, L.A. Influenza vaccination and risk of community-acquired pneumonia in immunocompetent elderly people: a population-based, nested case-control study. *The Lancet* 2008; 372:398-405.
4. Poehling, K.A., Edwards, K.M., Weinberg, G.A., *et al.* The Underrecognized Burden of Influenza in Young Children. *N Engl J Med* 2006; 355:31-40.
5. Loeb, M., Russell, M.L., Moss, L., *et al.* Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA* (*The Journal of the American Medical Association*) 2010; 303:943-50.
6. CCNI. Déclaration du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2013-2014. Canada : Agence de la santé publique du Canada; 2013.
7. Financement public pour la vaccination contre la grippe selon la province ou le territoire (en date de mars 2013). Agence de la santé publique du Canada, 2013. Accès : http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/fluvacc-fra.php [consulté en 2013].
8. Esposito, S., Tagliabue, C., Tagliaferri, L., Semino, M., Longo, M.R., Principi, N. Preventing influenza in younger children. *Clinical Microbiology and Infection* 2012; 18:42-9.
9. Belshe, R.B., Edwards, K.M., Vesikari, T., *et al.* Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007; 356:685-96.
10. Esposito, S., Principi, N. Different influenza vaccine formulations and adjuvants for childhood influenza vaccination. *Vaccine* 2011; 29:7535-41.
11. Osterholm, M.T., Kelley, N.S., Sommer, A., Belongia, E.A. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:36-44.
12. Heikkinen, T., Heinonen, S. Effectiveness and safety of influenza vaccination in children: European perspective. *Vaccine* 2011; 29:7529-34.
13. Jefferson, T., Rivetti, A., Di Pietrantonj, C., Demicheli, V., Ferroni, E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; 8:Cd004879.
14. ASPC. Recommandations relatives au vaccin antigrippal trivalent contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®) : Déclaration supplémentaire sur le vaccin contre la grippe saisonnière de 2011-2012. Canada, 2011.
15. Matyas, G.R., Rao, M., Pittman, P.R., *et al.* Detection of antibodies to squalene: III. Naturally occurring antibodies to squalene in humans and mice. *Journal of Immunological Methods* 2004; 286:47-67.
16. Yin, J.K., Khandaker, G., Rashid, H., Heron, L., Ridda, I., Booy, R. Immunogenicity and safety of pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2011; 5:299-305.
17. Harris, R.P., Helfand, M., Woolf, S.H., *et al.* Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *American journal of preventive medicine* 2001; 20:21-35.
18. Nair, H., Brooks, W.A., Katz, M., *et al.* Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2011; 378:1917-30.
19. Fraaij, P.L., Heikkinen, T. Seasonal influenza: the burden of disease in children. *Vaccine* 2011; 29:7524-8.
20. Izurieta, H.S., Thompson, W.W., Kramarz, P., *et al.* Influenza and the Rates of Hospitalization for Respiratory Disease among Infants and Young Children. *N Engl J Med* 2000; 342:232-9.
21. Sauerbrei, A., Langenhan, T., Brandstadt, A., *et al.* Prevalence of antibodies against influenza A and B viruses in children in Germany, 2008 to 2010. *Euro Surveill* 2014; 19.
22. Ambrose, C.S., Levin, M.J. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunothe*r 2012; 8:81-8.
23. Neuzil, K.M., Mellen, B.G., Wright, P.F., Mitchel, E.F., Jr., Griffin, M.R. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. T*he New England journal of medicine* 2000; 342:225-31.

24. Schanzer, D.L., Langley, J.M., Tam, T.W. Hospitalization attributable to influenza and other viral respiratory illnesses in Canadian children. *The Pediatric infectious disease journal* 2006; 25:795-800.
25. Neuzil, K.M., Zhu, Y., Griffin, M.R., *et al.* Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002; 185:147-52.
26. Bhat, N., Wright, J.G., Broder, K.R., *et al.* Influenza-Associated Deaths among Children in the United States, 2003–2004. *N Engl J Med* 2005; 353:2559-67.
27. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur le vaccin antigrippal trivalent inactivé (VTI) pour la saison 2009-2010. *RMTC* 2009; 35.
28. 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.
29. Influenza Vaccine in Young Children. *N Engl J Med* 2012; 366:383-4.
30. Baxter, R., Jeanfreau, R., Block, S.L., *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; 29:924-30.
31. Emergency Medicines Agency. Withdrawal assessment report: Fluad Paediatric Influenza vaccine, surface antigen, inactivated, adjuvanted with MF59C.1. 2012. United Kingdom: European Medicines Agency 2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2012/04/WC500126030.pdf
32. 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.
33. Della Cioppa, G., Vesikari, T., Sokal, E., Lindert, K., Nicolay, U. Trivalent and quadrivalent MF59()-adjuvanted influenza vaccine in young children: a dose- and schedule-finding study. *Vaccine* 2011; 29:8696-704.
34. Hobson, D., Curry, R., Beare, A., Ward-Gardner, A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg* (Lond) 1972; 70:767-77.
35. Black, S., Nicolay, U., Vesikari, T., *et al.* Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection for inactivated influenza Vaccines in children. *Pediatr Infect Dis* J 2011; 30:1081-5.
36. Vesikari, T., Groth, N., Karvonen, A., Borkowski, A., Pellegrini, M. MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine* 2009; 27:6291-5.
37. Zedda, L., Forleo-Neto, E., Vertruyen, A., *et al.* Dissecting the Immune-Response to MF59(R)-Adjuvanted and Non-Adjuvanted Seasonal Influenza Vaccines in Children Less Than Three Years of Age. *Pediatr Infect Dis* J 2014.
38. Nolan, T. BL, Ceballos, A., Mitha, E., Gray, G., Quiambao, B., Patel, S., Bizjajeva, S., Bock, H., Nazaire-Bermal, N., Forleo, E., Della Cioppa, G., Narasimhan, V. Enhanced and Persistent Immune Response Against Homologous and Heterologous Strains Elicited by an MF59-Adjuvanted Influenza Vaccine in Infants and Young Children. 7th Vaccine & ISV Congres s - 27–29 October 2013. Sitges Barcelona, Spain 2013.
39. Nolan T, Bravo L, Ceballos A, *et al.* Enhanced and persistent immune response against homologous and heterologous strains elicited by a MF59®-adjuvanted influenza vaccine in infants and young children. *Vaccine*. 2014;32(46):6146-56.
40. Dell'Era, L., Corona, F., Daleno, C., Scala, A., Principi, N., Esposito, S. Immunogenicity, safety and tolerability of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine* 2012; 30:936-40.
41. 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.

# ANNEXE A : STRATÉGIE DE RECHERCHE

**Tableau 1. Stratégie de recherche de la revue de la documentation dans Medline (Ovid) et résultats de la recherche**

| N° | Termes de recherche | Résultats de la recherche du 18 juillet 2014 |
|---|---|---|
| 1 | (fluad* ou MF59* ou MF 59*).mp | 402 |
| 2 | exp Influenza Vaccines/ ou influenza vaccin*.mp. ou ([influenza ou flu*] adj5 [vaccin* ou immuni* ou innoculat*]).mp. | 23882 |
| 3 | influenza.mp. ou exp Influenza, Human/ | 80095 |
| 4 | exp Vaccines/ ou vaccin*.mp. ou exp Viral Vaccines/ ou immuni*.mp. ou Vaccines, Subunit/ ou Vaccines, Synthetic/ | 515705 |
| 5 | 3 et 4 | 29154 |
| 6 | exp Adjuvants, Immunologic/ ou adjuvant*.mp. ou squalene*.mp. ou Polysorbate*.mp. ou Emulsion*.mp. | 281852 |
| 7 | (2 ou 5) et 6 | 2791 |
| 8 | 1 ou 7 | 2950 |
| 9[a] | (Infan* ou newborn* ou new-born* ou perinat* ou neonat* ou baby ou baby* ou babies ou toddler* ou minors ou minors* ou boy ou boys ou boyfriend ou boyhood ou girl* ou kid ou kids ou child ou child* ou children* ou schoolchild* ou schoolchild ou school child ou school child* ou adolescen* ou juvenil* ou youth* ou teen* ou under*age* ou pubescen* ou pediatrics ou pediatric* ou paediatric* ou peadiatric* ou school ou school* ou prematur* ou preterm*).mp. | 3598447 |
| 10 | 8 et 9 | 571 |
| 11 | 10 limité aux articles de langue anglaise | 506 |
| 12 | 10 limité aux articles de langue française | 4 |
| 13 | 11 ou 12 | 510 |

[a] Leclercq, E. *et al*. (2013). *Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. J Pediatr* 162(3): 629-634.e622.

**Tableau 2. Stratégie de recherche de la revue de la documentation dans Embase (Ovid) et résultats de la recherche**

| N° | Termes de recherche | Résultats de la recherche du 18 juillet 2014 |
|---|---|---|
| 1 | (fluad* ou MF59* ou MF 59*).mp. | 847 |
| 2 | exp influenza vaccination/ ou exp influenza vaccine/ ou [(influenza ou flu) adj5 (vaccin* ou immuni* ou innoculat*)].mp. | 36448 |
| 3 | influenza.mp. | 107396 |
| 4 | exp vaccine/ ou vaccin*.mp. ou exp vaccination/ ou exp immunity/ ou exp vaccination/ ou exp immunization/ ou immuni*.mp. | 2071749 |
| 5 | 3 et 4 | 53534 |
| 6 | exp adjuvant/ ou adjuvant*.mp. ou exp squalene/ ou exp squalene derivative/ ou squalene*.mp. ou exp polysorbate/ ou exp emulsifying agent/ ou polysorbate*.mp. ou exp lipid emulsion/ ou exp emulsion/ ou emuls*.mp. | 271224 |
| 7 | (2 ou 5) et 6 | 3642 |
| 8 | 1 ou 7 | 4013 |
| 9 | (Infan* ou newborn* ou new-born* ou perinat* ou neonat* ou baby ou baby* ou babies ou toddler* ou minors ou minors* ou boy ou boys ou boyfriend ou boyhood ou girl* ou kid ou kids ou child ou child* ou children* ou schoolchild* ou schoolchild ou school child ou school child* ou adolescen* ou juvenil* ou youth* ou teen* ou under*age* ou pubescen* ou pediatric* ou paediatric* ou peadiatric* ou school* ou prematur* ou preterm* ou preschool*).mp. | 3666539 |
| 10 | 8 et 9 | 606 |
| 11 | 10 limité aux articles de langue anglaise et française | 565 |
| 12 | 10 limité aux articles de langue française | 6 |
| 13 | 11 ou 12 | 570 |

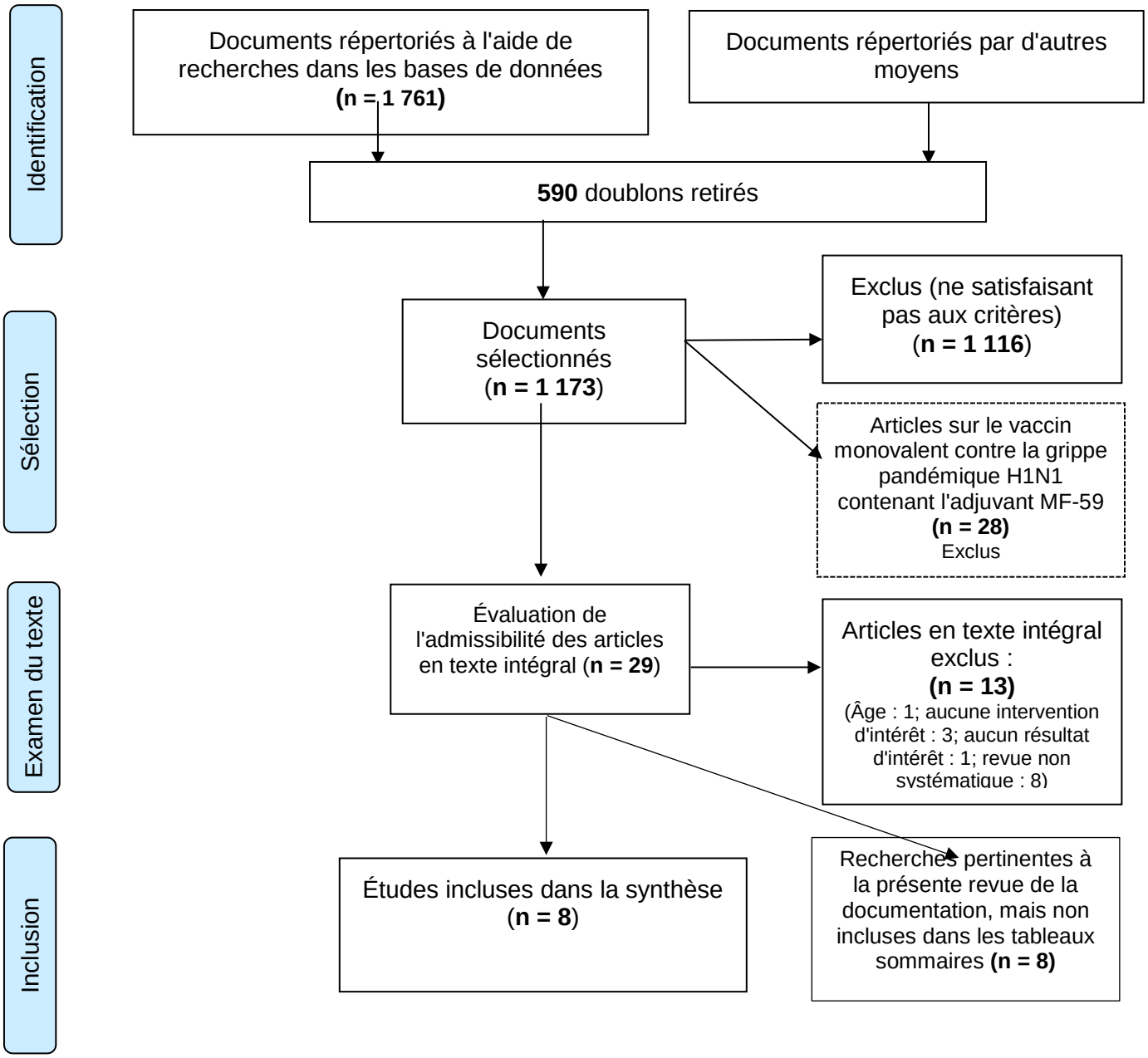
**Tableau 3. Stratégie de recherche de la revue de la documentation dans Web of Science (Ovid) et résultats de la recherche**

| N° | Termes de recherche | Résultats de la recherche du 18 juillet 2014 |
|---|---|---|
| 1 | TS=(fluad* ou MF59*) | 513 |
| 2 | TS=([influenza vaccin*] OU ([infuenza* ou flu*] near/5 [vaccin* ou immuni* ou innoculat*]) | 25630 |
| 3 | TS=influenza* | 94795 |
| 4 | TS=(vaccin* ou immuni*) | 420579 |
| 5 | 4 ET 3 | 31725 |
| 6 | 5 OU 2 | 33889 |
| 7 | TS=(adjuvant* ou squalene* ou polysorbate* ou emuls*) | 194102 |
| 8 | 7 ET 6 | 2 895 |
| 9 | 8 OU 1 | 3028 |
| 10 | TS=(Infan* ou newborn* ou new-born* ou perinat* ou neonat* ou baby ou baby* ou babies ou toddler* ou minors ou minors* ou boy ou boys ou boyfriend ou boyhood ou girl* ou kid ou kids ou child ou child* ou children* ou schoolchild* ou schoolchild ou school child ou school child* ou adolescen* ou juvenil* ou youth* ou teen* ou under*age* ou pubescen* ou pediatric* ou paediatric* ou peadiatric* ou school* ou prematur* ou preterm* ou preschool*) | 2682208 |
| 11 | 10 ET 9 | 457 |
| 12 | 11 limité aux articles de langue anglaise | 443 |
| 13 | 11 limité aux articles de langue française | 6 |
| 14 | 12 ou 13 | 449 |

**Tableau 4. Résultats de la recherche dans la base de données CINAHL, et dans celles du site Web clinicaltrials.gov et de la bibliothèque Cochrane**

| Base de données | Terme(s) de recherche | Résultats de la recherche du 21 juillet 2014 |
|---|---|---|
| clinicaltrials.gov | « fluad OU mf59 » | 89 |
| CINAHL | « fluad OU mf 59 » | 32 |
| Bibliothèque Cochrane | « fluad » et « mf59 » | 111 |

# ANNEXE B : ORGANIGRAMME D'ATTRITION



# ANNEXE C : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES SUR L'EFFICACITÉ POTENTIELLE ET RÉELLE DE FLUAD$^{MD}$ CHEZ LES ENFANTS ÂGÉS DE 6 À 72 MOIS

| *Détails de l'étude* | | | | | *Résumé* |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Étude*** | ***Vaccin*** | ***Plan d'étude*** | ***Participants*** | ***Résumé des résultats clés (texte ou données)*** | ***Qualité et niveau des données probantes*** |
| Timo Vesikari, Markus Knuf *et al*. Oil-in-Water Emulsion Adjuvant with Influenza Vaccine in Young Children. *New England Journal of Medicine* (2011) 365:1406-16<br><br>N$^{o}$ de l'étude : **V70P5**<br><br>N$^{o}$ de l'essai : NCT00644059 | **Nom** : Fluad$^{MD}$, VTI contenant l'adjuvant MF59<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins<br><br>**Administration** :<br>2 doses à 28 jours d'intervalle, par voie IM<br>**Dose** :<br>Âge de 6 à < 36 mois : 0,25 mL<br>Âge de 36 à < 72 mois : 0,5 mL<br><br>**Vaccins comparateurs** :<br>**VTI de l'année 1 de l'étude (2007-2008)** :<br>Agrippal® S1, VTI sous-unitaire sans adjuvant<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins<br>**Détails** : 15 µg d'HA/souche dans 0,5 mL de :<br>A/Solomon | Essai de phase III, multi-centrique, contrôlé et randomisé | **Âge** : 6 à < 72 mois<br><br>**Pays** :<br>Allemagne<br>Finlande<br><br>**Nombre de participants** :<br><br>**2007-2008** :<br>Allemagne : 654<br><br>**2008-2009** :<br>Allemagne : 2 104<br>Finlande : 1 949<br><br>**Critères d'inclusion** :<br>Enfants en bonne santé n'ayant jamais reçu un vaccin antigrippal et ne présentant aucune contre-indication à la vaccination. | **Résultat** : Efficacité du VTIa, du VTI et des vaccins témoins (non antigrippaux) contre la grippe confirmée par PCR au cours de deux saisons : 2007-2008 et 2008-2009<br><br>**Efficacité contre toutes les souches**<br>N$^{bre}$ de cas de grippe confirmée/n$^{bre}$ de participants; % d'efficacité du vaccin (IC à 95 %)<br><br>Âge de 6 à < 72 mois<br>VTIa p/r au vaccin témoin : 13/1 937 p/r à 47/993; 86 (74 à 93)<br>VTI p/r au vaccin témoin : 50/1 772 p/r à 47/993; 43 (15 à 61)<br>VTIa p/r au VTI : 13/1 937 p/r à 50/1 772; 75 (55 à 87)<br><br>Âge de 36 à < 72 mois<br>VTIa p/r au vaccin témoin : 4/834 p/r à 25/427; 92 (77 à 97)<br>VTI p/r au vaccin témoin : 25/777 p/r à 25/427; 45 (6 à 68)<br>VTIa p/r au VTI : 4/834 p/r à 25/777; 86 (de 59 à 95)<br><br>Âge de 6 à < 36 mois<br>VTIa p/r au vaccin témoin : 9/1 103 p/r à 22/566; 79 (55 à 90)<br>VTI p/r au vaccin témoin : 25/995 p/r à 22/566; 40 (-6 à | I-Acceptable<br><br>*Note : Ce codage ne tient pas compte des enjeux relevés par l'Agence européenne des médicaments relativement à la réalisation de cet essai clinique.*<br>. |

| *Détails de l'étude* | | | | | *Résumé* |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Étude*** | ***Vaccin*** | ***Plan d'étude*** | ***Participants*** | ***Résumé des résultats clés (texte ou données)*** | ***Qualité et niveau des données probantes*** |
| | Islands/3/2006 (H1N1); A/Wisconsin/67/2005 (H3N2); B/Malaysia/2506/2004<br><br>**VTI de l'année 2 de l'étude (2008-2009)** : Influsplit SSW®, VTI à virion fragmenté sans adjuvant<br>**Fabricant** : GlaxoSmithKline Biologicals<br>**Détails** : 15 µg d'HA/souche dans 0,5 mL<br>A/Brisbane/59/2007 (H1N1); A/Brisbane/10/2007 (H3N2); B/Florida/4/2006<br><br>**Vaccins placebos** :<br><br>**Nom** : Menjugate®, vaccin conjugué contre le méningocoque du groupe C<br>**Administration** : 2 doses administrées par voie IM<br>**Dose** :<br>Âge de 6 à < 12 ans : 0,25 mL<br>**Fabricant** : | | | 66)<br>VTIa p/r au VTI : 9/1 103 p/r à 25/995; 64 (23 à 83)<br><br>**Efficacité contre les souches correspondantes à celles du vaccin**<br><br>Âge de 6 à < 72 mois<br>VTIa p/r au vaccin témoin : 9/1 937 p/r à 41/993; 89 (78 à 95)<br>VTI p/r au vaccin témoin : 44/1 772 p/r à 41/993; 45 (16 à 64)<br>VTIa p/r au VTI : 9/1 937 p/r à 44/1 772; 80 (59 à 90)<br><br>Âge de 36 à < 72 mois<br>VTIa p/r au vaccin témoin : 2/834 p/r à 22/427; 96 (81 à 99)<br>VTI p/r au vaccin témoin : 22/777 p/r à 22/427; 48 (8 à 71)<br>VTIa p/r au VTI : 2/834 p/r à 22/777; 91 (63 à 98)<br><br>Âge de 6 à < 36 mois<br>VTIa p/r au vaccin témoin : 7/1 103 p/r à 19/566; 81 (49 à 93)<br>VTI p/r au vaccin témoin : 22/995 p/r à 19/566; 41 (-9 à 68)<br>VTIa p/r au VTI : 7/1 103 p/r à 22/995; 68 (27 à 86) | |

| *Détails de l'étude* | | | | | *Résumé* |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Étude*** | ***Vaccin*** | ***Plan d'étude*** | ***Participants*** | ***Résumé des résultats clés (texte ou données)*** | ***Qualité et niveau des données probantes*** |
| | Novartis Vaccins<br><br>**Nom** : Encepur®<br>Enfants, vaccin contre l'encéphalite à tiques<br>**Administration** :<br>2 doses administrées par voie IM<br>**Dose** :<br>Âge de 12 à < 72 mois : 0,5 mL<br>**Fabricant** :<br>Novartis Vaccins | | | | |

# ANNEXE D : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES SUR L'IMMUNOGÉNICITÉ DE FLUAD[MD] CHEZ LES ENFANTS ÂGÉS DE 6 À 72 MOIS

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| Della Cioppa G, Vesikari T *et al*. Trivalent and quadrivalent MF59®-adjuvanted influenza vaccine in young children: A dose- and schedule-finding study *Vaccine* (2011) 29: 8696-8704<br><br>N° de l'étude : **V70P6**<br><br>Code d'identification de ClinicalTrials.gov : NCT00848887 | **Nom** : VTIa et VAQa sous-unitaires dérivés d'œufs<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins et diagnostics<br><br>**Autre vaccin** : VTI à virion fragmenté<br>**Fabricant** : Sanofi Pasteur<br><br>**Administration** : 2 doses à 28 jours d'intervalle, par voie IM<br><br>**Dose** :<br>Âge de 6 à < 36 mois : 0,25 mL<br>Âge de 36 à < 72 mois : 0,5 mL<br><br>Groupes de l'étude (17 - A à P) définis par les combinaisons factorielles suivantes : doses de 7,5 µg ou de 15 µg de chaque souche du VTI et 0 %, 12,5 %, 25 %, 50 % ou 100 % de la dose de l'adjuvant MF59.<br>Dans les groupes recevant le VAQ, une dose de 7,5 µg ou de 15 µg d'une deuxième souche de la grippe B a été ajoutée. | Essai clinique multicentrique, randomisé, à l'insu de l'observateur, utilisant un plan factoriel de dosage | **Âge** : 6 à < 36 mois<br>**Âge moyen (ÉT)** : 16,8 mois (8,5)<br><br>**Sexe** (% de sujets de sexe masculin) = 50,5<br><br>**Pays** : Finlande et Belgique<br><br>**Nombre de participants** : 410 inscrits<br><br>**Participants analysés pour l'immunogénicité** : 395 (au départ)<br>322 (jour 29)<br>282 (jour 50)<br><br>**Critères d'inclusion** Enfants en bonne santé, n'ayant reçu aucun vaccin antigrippal ou n'ayant présenté | **Résultat** : Réponse anticorps mesurée par l'épreuve d'IH les jours 29 et 50.<br><br>-Prévaccination : faibles taux d'anticorps contre la grippe A; 1 dose de toute préparation avec adjuvant était non inférieure à 2 doses du vaccin de comparaison sans adjuvant. Pour les souches de type B, seules les doses de 50 % et de 100 % de l'adjuvant MF59 étaient non inférieures après 1 dose.<br><br>-Après 2 doses, les 3 critères du CHMP étaient respectés pour les trois souches du VTI avec toutes les préparations contenant un adjuvant. Aucune des préparations sans adjuvant n'a satisfait à tous les critères du CHMP après la première ou la deuxième vaccination.<br><br>-L'ajout de la deuxième souche B n'a pas influé considérablement sur les réponses anticorps contre les autres souches.<br><br>-Analyse par régression linéaire (données non montrées) : les doses plus élevées de l'adjuvant MF59 étaient associées à des titres | I-Acceptable |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| | Les groupes A à N ont reçu 2 doses à 4 semaines d'intervalle, les jours 1 et 29, tandis que les groupes O et P (100 % de la dose de l'adjuvant MF59) ont reçu 1 dose le jour 1 seulement.<br><br>Groupe Q : VTI de comparaison sans adjuvant déjà sur le marché (Vaxigrip pédiatrique)<br><br>**Saison** : 2009-2010, hémisphère nord<br><br>**Détails** : 15 µg d'HA/souche dans 0,5 mL<br>**VTI** : A/Brisbane/59/2007 (A/H1N1); A/Brisbane/10/2007 (A/H3N2); B/Florida/4/2006 (B/lignée Yamagata)<br>**VAQ = VTI + *deuxième souche B*** : B/Malaysia/2506/2004 (lignée B/Victoria) | | aucune infection au cours des six mois précédant l'inscription à l'étude. | d'anticorps plus élevés, et la réponse était systématiquement plus élevée avec la préparation à 15 µg comparativement à la préparation à 7,5 µg. Toutefois, les majorations étaient faibles au-delà de la dose de 25 % de l'adjuvant MF59.<br><br>-Conclusion des auteurs : « La dose de 7,5 µg de l'antigène associée à la dose de 50 % de l'adjuvant MF59 semble offrir le meilleur équilibre entre une immunogénicité significativement améliorée et une bonne tolérabilité. » | |
| Timo Vesikari, Markus Knuf *et al*. Oil-in-Water Emulsion Adjuvant with Influenza Vaccine in Young Children. *New England Journal of* | **Nom** : Fluad$^{MD}$, VTI contenant l'adjuvant MF59<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins<br><br>**Vaccins comparateurs** :<br><br>**VTI de l'année 1 de l'étude** : Agrippal® S1, VTI sous-unitaire sans adjuvant | Essai de phase III, multicentrique, contrôlé et randomisé | **Âge** : 6 à < 72 mois<br><br>**Pays** : Allemagne Finlande<br><br>**Nombre de participants** : 783 enfants ont | **Résultat** : Réponse anticorps mesurée par l'épreuve d'IH les jours 29 et 50.<br><br>**% de participants séroprotégés (≥ 40), avec le VTIa p/r au VTI, chez les 6 à < 36 mois et les 36 à < 72 mois :**<br><br>Souche A/H1N1 homologue<br>Jour 29 : 92 p/r à 20 et 100 p/r à 63 | I Acceptable |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| *Medicine* (2011) 365:1406-16<br><br>N° de l'étude : **V70P5**<br><br>N° de l'essai : NCT00644059 | **Fabricant** : Novartis Vaccins<br>**Administration** : 2 doses à 28 jours d'intervalle, par voie IM<br>**Dose** :<br>Âge de 6 à < 36 mois : 0,25 mL<br>Âge de 36 à < 72 mois : 0,5 mL<br>**Saison** : 2007-2008, hémisphère nord<br>**Détails** : 15 µg d'HA/souche dans 0,5 mL<br>A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1); A/Wisconsin/67/2005 (H3N2); B/Malaysia/2506/2004<br><br>**VTI de l'année 2 de l'étude** :<br>Influsplit SSW®, VTI à virion fragmenté sans adjuvant<br>**Fabricant** :<br>GlaxoSmithKline Biologicals<br>**Administration** : 2 doses à 28 jours d'intervalle, par voie IM<br>**Dose** :<br>Âge de 6 à < 36 mois : 0,25 mL<br>Âge de 36 à < 72 mois : 0,5 mL<br>**Saison** : 2008-2009, hémisphère nord<br>**Détails** : 15 µg d'HA/souche dans 0,5 mL<br>A/Brisbane/59/2007 (H1N1); A/Brisbane/10/2007 (H3N2); B/Florida/4/2006<br><br>**Vaccins témoins placebos** : | | terminé l'étude et ont été inclus dans l'analyse de l'immunogénicité (319 dans le groupe recevant le VTIa, 316 dans le groupe recevant le VTI et 158 dans le groupe recevant le placebo)<br><br>**Critères d'inclusion** : Enfants en bonne santé n'ayant jamais reçu un vaccin antigrippal et ne présentant aucune contre-indication à la vaccination. | Jour 50 : 100 p/r à 38 et 100 p/r à 80<br>Jour 181 : 98 p/r à 25 et 98 p/r à 75<br><br>Souche A/H3N2 homologue<br>Jour 29 : 95 p/r à 12 et 97 p/r à 60<br>Jour 50 : 100 p/r à 45 et 98 p/r à 88<br>Jour 181 : 100 p/r à 45 et 98 p/r à 88<br><br>Virus de type B homologue<br>Jour 29 : 10 p/r à 10 et 45 p/r à 40<br>Jour 50 : 88 p/r à 19 et 99 p/r à 60<br>Jour 181 : 40 p/r à 13 et 64 p/r à 33<br><br>-Le pourcentage de participants séroprotégés (≥ 40) contre les souches hétérologues H1N1 et H3N2 après 2 doses du VTIa était de > 95 %.<br><br>-Le pourcentage de participants séroprotégés (≥ 40) contre la souche B non concordante après 2 doses du VTIa était de > 15 %. | |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| | **Nom** : Menjugate®, vaccin conjugué contre le méningocoque du groupe C<br>Administration : 2 doses à 28 jours d'intervalle, par voie IM<br>**Dose** :<br>Âge de 6 à < 12 mois : 0,25 mL<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins<br><br>**Nom** : Encepur® Enfants, vaccin contre l'encéphalite à tiques<br>**Administration** : 2 doses à 28 jours d'intervalle, par voie IM<br>**Dose** :<br>Âge de 12 à < 72 mois : 0,5 mL<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins | | | | |
| Nolan T, Bravo L, Ceballos A *et al*. Enhanced and Persistent Immune Response Against Homologous and Heterologous Strains Elicited by an MF59-Adjuvanted Influenza Vaccine in Infants and Young Children. (Affiche publiée) (2013)<br>Titre dans Clinicaltrials.gov : Safety, | **Nom** : Fluad[MD], VTI contenant l'adjuvant MF59<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins et diagnostics<br><br>**VTI de comparaison 1** : Agriflu[MD], VTI sous-unitaire sans adjuvant<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins et diagnostics, Sienne, Italie<br><br>**VTI de comparaison 2** : Fluzone[MD], VTI fragmenté sans adjuvant<br>**Fabricant** : Sanofi Pasteur Inc.<br><br>**Administration** : 2 doses à 28 jours d'intervalle, par voie IM | Essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé et à l'insu de l'observateur | **Âge** : 6 à < 72 mois<br><br>**Âge moyen (ÉT)** : 33,7 (18,1)<br><br>**Pays** : Argentine (8), Australie (5), Chili (2), Philippines (12) et Afrique du Sud (5)<br><br>**Nombre de participants** : 6 100<br><br>**Critères d'inclusion** : Enfants en bonne | **Résultat** : Réponse anticorps mesurée par l'épreuve d'IH les jours 29, 50 et 209<br><br>**Pourcentage de participants séroprotégés le jour 29 (1:40)**<br><br>**H1N1 / H3N2 / B**<br>**VTIa** 90 / 99 / 69<br>**VTI-1** 58 / 94 / 46<br>**VTI-2** 55 / 95 / 48<br><br>**Pourcentage de participants séroprotégés le jour 50 :**<br>**≥1:40 / ≥1:110 / ≥1:330**<br>**A (H1N1)**<br>VTIa 99 / 99 / 91<br>VTI-1 88 / 82 / 56<br>VTI-2 91 / 86 / 61 | I<br>Acceptable |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| Tolerability, and Immunogenicity of the Adjuvanted Trivalent Subunit Influenza Vaccine and the Non-Adjuvanted Trivalent Subunit Influenza Vaccine Compared to the Non-Adjuvanted Trivalent Split Influenza Vaccine in Children 6 to < 72 Months of Age.<br><br>N° de l'étude : **V70_29**<br><br>N° de l'essai : NCT01346592 | **Dose** :<br>Âge de 6 à < 36 mois : 0,25 mL<br>Âge de 36 à < 72 mois : 0,5 mL<br><br>**Saison** : 2011-2012, hémisphère sud<br><br>**Détails** : 15 µg d'HA/souche<br>**Souches homologues** :<br>de type A/California/7/2009 (H1N1);<br>de type A/Perth/16/2009 (H3N2);<br>de type B/Brisbane/60/2008<br>**Souches hétérologues** :<br>A/New Jersey/8/1976 (H1N1);<br>A/Uruguay/716/2007 (H3N2);<br>B/Malaysia/2506/2004 | | santé | **A (H3N2)**<br>VTIa 100 99 95<br>VTI-1 99 94 66<br>VTI-2 100 97 74<br>**B**<br>VTIa 99 94 56<br>VTI-1 86 56 28<br>VTI-2 89 62 25<br><br>**Rapport des TMG**<br>**TIa:VTI-1** **TIa:VTI-2**<br>**A (H1N1)**<br>Jour 1 1,06 1,17<br>Jour 50 **3,2** **2,44**<br><br>**A (H3N2)**<br>Jour 1 0,92 0,96<br>Jour 50 **2,38** **1,89**<br>**Souche B**<br>Jour 1 0,98 0,97<br>Jour 50 **3,14** **3,07** | |
| Nolan T, Bravo L, Ceballos A *et al.* Enhanced and persistent immune response against homologous and heterologous strains elicited by a MF59®-adjuvanted influenza vaccine in infants and young children. | **Nom** : Fluad[MD], VTI contenant l'adjuvant MF59<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins et diagnostics<br><br>**VTI de comparaison 1** : Agriflu[MD], VTI sous-unitaire sans adjuvant<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins et diagnostics, Sienne, Italie<br><br>**VTI de comparaison 2** : | Essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé et à l'insu de l'observateur | **Âge** : 6 à < 72 mois<br><br>**Âge moyen en mois (ÉT)** :<br>VTIa : 37,1 (18,6)<br>VTI-1 : 30,2 (16,9)<br>VTI-2 : 30,0 (16,9)<br><br>**Pays** :<br>Argentine (8), Australie (5), Chili (2), Philippines (12) | **Immunogénicité**<br>**Résultat** : Réponse anticorps mesurée par l'épreuve d'IH les jours 29, 50 et 209<br><br>**Pourcentage de participants séroconvertis le jour 50 :**<br>(Titres d'anticorps IH ≥ 40 et participant séronégatif au départ, ou augmentation des titres IH par un facteur de quatre si participant séropositif au départ)<br>**VTIa** **VTI-1** **VTI-2**<br>**A** 95,5 77,8 85,1 | I<br>Bonne |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| *Vaccine*. 2014;32(46):6146-56.<br><br>N° de l'étude : **V70_29**<br><br>N° de l'essai : NCT01346592 | Fluzone[MD], VTI fragmenté sans adjuvant<br>**Fabricant** : Sanofi Pasteur Inc.<br><br>**Administration** : 2 doses à 28 jours d'intervalle, par voie IM<br><br>**Dose** :<br>Âge de 6 à < 36 mois : 0,25 mL<br>Âge de 36 à < 72 mois : 0,5 mL<br><br>**Saison** : 2011-2012, hémisphère sud<br><br>**Détails** : 15 µg d'HA/souche<br>**Souches homologues** :<br>de type A/California/7/2009 (H1N1);<br>de type A/Perth/16/2009 (H3N2);<br>de type B/Brisbane/60/2008<br>**Souches hétérologues** :<br>A/New Jersey/8/1976 (H1N1);<br>A/Uruguay/716/2007 (H3N2);<br>B/Malaysia/2506/2004 | | et Afrique du Sud (5)<br><br>**N[bre] total de participants** :<br>6 104<br><br>Participants pour l'analyse de l'immunogénicité :<br>2 655<br><br>Participants pour l'analyse de l'innocuité :<br>6 100<br><br>**Critères d'inclusion** :<br>Enfants en bonne santé | <table><tr><td>**(H1N1)**</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>**A (H3N2)**</td><td>98,1</td><td>92,5</td><td>95,6</td></tr><tr><td>**B**</td><td>98,1</td><td>79,3</td><td>85,4</td></tr></table><br>**Rapports des TMG**<br><table><tr><td></td><td>**VTIa:VTI-1**</td><td>**VTIa:VTI-2**</td></tr><tr><td>**A (H1N1)**</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Jour 1</td><td>1,07 (0,87; 1,30)</td><td>1,18 (0,97; 1,44)</td></tr><tr><td>Jour 29</td><td>**3,82 (3,14; 4,64)**</td><td>**4,07 (3,34; 4,95)**</td></tr><tr><td>Jour 50</td><td>**3,21 (2,79; 3,71)**</td><td>**2,38 (2,07; 2,75)**</td></tr><tr><td>Jour 209</td><td>**2,58 (2,19; 3,04)**</td><td>**2,84 (2,41; 3,34)**</td></tr><tr><td>**A (H3N2)**</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Jour 1</td><td>0,95 (0,78; 1,16)</td><td>0,97 (0,80; 1,19)</td></tr><tr><td>Jour 29</td><td>**2,40 (2,15; 2,68)**</td><td>**1,95 (1,74; 2,18)**</td></tr><tr><td>Jour 50</td><td>**2,40 (2,19; 2,62)**</td><td>**1,88 (1,72; 2,06)**</td></tr><tr><td>Jour 209</td><td>**1,91 (1,69; 2,16)**</td><td>**1,67 (1,48; 1,89)**</td></tr><tr><td>**Souche B**</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Jour 1</td><td>0,99 (0,88; 1,11)</td><td>0,97 (0,87; 1,09)</td></tr><tr><td>Jour 29</td><td>**1,95 (1,65; 2,29)**</td><td>**2,03 (1,73; 2,39)**</td></tr><tr><td>Jour 50</td><td>**3,08 (2,73; 3,47)**</td><td>**2,93 (2,60; 3,30)**</td></tr><tr><td>Jour 209</td><td>**2,05 (1,81;**</td><td>**2,17 (1,92;**</td></tr></table> | |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| | | | | 9 **2,32)** **2,46)** | |
| Zedda L, Forleo-Neto E, Vertruyen A *et al*. Dissecting the Immune-Response to MF59®-Adjuvanted and Non-Adjuvanted Seasonal Influenza Vaccines in Children Less Than Three Years of Age. *Pediatric Infectious Disease, 2014 (sous presse)*.<br><br>N° de l'étude : **V70_34**<br><br>N° de l'essai : NCT01342796 | **Nom** : Vaccin antigrippal trivalent inactivé contenant l'adjuvant MF59MD (VTIa)<br><br>**Vaccin comparateur** : Vaccin antigrippal trivalent inactivé (VTI)<br><br>**Les deux vaccins** :<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins<br>**Administration** : IM, à 28 jours d'intervalle<br>**Dose** : 2 doses de 0,25 mL<br>**Détails** : 7,5 µg d'HA/souche A/California/7/2009 (H1N1); A/Perth/16/2009 (H3N2); B/Brisbane/60/2008 | Essai clinique de phase II, multicentrique, randomisé | **Âge** : 6 à < 36 mois<br>**Âge moyen** :<br>Groupe recevant le VTI : 21,4 mois<br>Groupe recevant le VTIa : 20,2 mois<br><br>**Sexe (% d'hommes)** :<br>Groupe recevant le VTI : 66 %<br>Groupe recevant le VTIa : 53 %<br><br>**Pays** : Italie (Sienne)<br><br>**Nombre de participants** : 84<br>Groupe recevant le VTI : n = 41<br>Groupe recevant le VTIa : n = 43<br><br>**Critères d'inclusion** :<br>Enfants en bonne santé n'ayant jamais reçu un vaccin antigrippal.<br><br>**Critères** | **Résultat** : Réponse anticorps mesurée par l'épreuve d'IH le jour 50.<br><br>**Pourcentage de participants séroprotégés le jour 50**<br>≥ 1:40 (S. A. / A. A.) ; ≥ 1:110 (S. A. / A. A.) ; ≥ 1:330 (S. A. / A. A.)<br>Homologues<br>A/H1N1 93 100 80 96 53 80<br>A/H3N2 97 100 80 100 23 92<br>B 57 100 33 68 10 40<br>Hétérologues<br>A/H3N2 10 32 3 8 0 0<br>B 27 68 0 24 0 0<br><br>**Rapport des TMG (jour 50/jour 1)**<br>VTI p/r au VTIa (IC à 95 %)<br>Homologues<br>A/H1N1 10 (5,9-17) p/r à 41 (23-74)<br>A/H3N2 35 (24-51) p/r à 199 (130-303)<br>B/Brisbane 5,6 (3,8-8,29) p/r à 34 (22-52)<br>Hétérologues<br>A/H3N2 1,4 (0,9-2,1) p/r à 3,35 (2,11-5,3)<br>B/Malaysia 2,3 (1,4-3,7) p/r à 6,49 (3,8-11) | I Acceptable |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| | | | **d'exclusion** : Trouble du système immunitaire; affection médicale grave ou maladie infectieuse; immunisation par un vaccin homologué au cours des 2 semaines (pour les vaccins inactivés) ou des 4 semaines (pour les vaccins vivants) précédentes, ou par un autre agent au cours des 30 jours précédant l'inscription à l'étude; antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin à l'étude. | | |
| Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A *et al*. Enhanced Immunogenicity of Seasonal Influenza Vaccines in Young Children Using MF59 Adjuvant. *Pediatric Infectious Disease Journal* (2009) 28.7: 563- | **Nom** : Fluad$^{MD}$, VTI sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59<br>**Fabricant** : Novartis<br><br>**Vaccin comparateur** : Vaxigrip$^{MD}$, VTI à virion fragmenté sans adjuvant<br>**Fabricant** : Sanofi Pasteur<br><br>**Administration** : 2 doses à 28 jours d'intervalle, par voie IM, | Essai clinique de phase II, multicentrique, randomisé et à l'insu de l'observateur | **Âge** : 6 à < 36 mois<br><br>**Âge moyen (ÉT)** : Groupe recevant le VTIa : 20,8 (8,6) mois<br>Groupe recevant le VTI : 21,2 (8,9) mois<br><br>**Pays** : Finlande<br><br>**Nombre de** | **Résultat** : Réponse anticorps mesurée par l'épreuve d'IH le jour 50.<br><br>**Pourcentage de participants séroprotégés (≥ 40) le jour 50**<br>VTIa p/r au VTI<br><br>A/H1N1 : 100 (97-100) p/r à 86 (79-92)<br>A/H3N2 : 100 (97-100) p/r à 99 (95-100)<br>B : 99 (95-100) p/r à 33 (25-42)<br><br>**Rapport des TMG, jour 50/jour 1 (IC à** | I<br>Acceptable |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| 571.<br><br>N° de l'étude :<br>**V70P2**<br><br>N° de l'essai :<br>NCT00408395 | dose de rappel environ 1 an après la dose 1<br><br>**Dose** :<br>Âge de 6 à < 36 mois : 0,25 mL<br>Âge > 36 mois : 0,5 mL<br><br>**Détails** : 9,75 mg de l'adjuvant MF59 par 0,5 mL et 15 µg d'HA/souche :<br>A/New Caledonia/20/99 (H1N1);<br>A/Wisconsin/67/2005 (H3N2);<br>B/Malaysia/2506/2004<br>A/H1N1 remplacée par A/Solomon Islands/3/2006 pour la dose de rappel<br><br>**Saison** :<br>Doses 1 et 2 : 2006-2007, hémisphère nord<br>Dose de rappel : 2007-2008, hémisphère nord<br><br>Remarque : Consulter l'étude de Vesikari, Groth *et al*. pour connaître les détails des résultats de l'étude de prolongation réalisée avec la dose de rappel (dose 3). | | **participants** : 222<br>VTIa : n = 104<br>VTI : n = 118<br><br>**Critères d'inclusion** : Enfants en bonne santé<br><br>**Critères d'exclusion** : Allergie connue à l'un des composants du vaccin; réaction neurologique connue ou présumée à la suite d'une vaccination antigrippale; maladie infectieuse ou respiratoire aiguë nécessitant un traitement jusqu'à 30 jours précédant le début de l'étude; ou grippe confirmée en laboratoire au cours des 6 derniers mois. | **95 %)** :<br>A/H1N1 : 33 (28-38) p/r à 14 (12-17)<br>A/H3N2 : 61 (50-75) p/r à 22 (18-27)<br>B : 19 (16-23) p/r à 4,0 (3,4-4,6) | |
| Vesikari T, Groth N, Karvonen A, Borkowski A, Pellegrini M. MF59-adjuvanted | **Nom** : Fluad[MD], vaccin sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59<br>**Fabricant** : Novartis<br>**Administration** : 1 dose, par voie | Prolongation de l'étude V70P2, à l'insu de l'observateur | **Âge** : 16 à < 48 mois<br><br>**Âge moyen (ÉT)** : groupe recevant le VTIa : 33,5 (8,8) | **Résultat** : Réponse anticorps mesurée par l'épreuve d'IH le jour 22.<br><br>**Pourcentage de participants séroprotégés (≥ 40) le jour 1** | II-1<br>Acceptable |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| influenza vaccine (FLUAD) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine* (2009) 27:6291-6295.<br><br>N° de l'étude : **V70P2E1**<br><br>N° de l'essai : NCT00644540 | IM, dose de rappel<br>**Dose** :<br>Âge < 36 mois : 0,25 mL<br>Âge ≥ 36 mois : 0,5 mL<br>**Saison** : 2007-2008, hémisphère nord<br>**Détails** : 15 µg/souche A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1); A/Wisconsin/67/2005 (H3N2); B/Malaysia/2506/2004<br><br>**Vaccin comparateur** :<br>**Nom** : Vaxigrip[MD], vaccin fragmenté<br>**Fabricant** : Sanofi Pasteur<br>**Administration** : 1 dose, par voie IM, dose de rappel<br>**Dose** :<br>Âge < 36 mois : 0,25 mL<br>Âge ≥ 36 mois : 0,5 mL<br>**Saison** : 2007-2008, hémisphère nord<br>**Détails** : 15 µg/souche A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1); A/Wisconsin/67/2005 (H3N2); B/Malaysia/2506/2004 | | mois<br>Groupe recevant le VTI : 33,9 (8,1) mois<br><br>**Sexe (% de femmes)** : Sous-unitaire/MF59 : 44 %<br>Fragmenté : 46 %<br><br>**Pays** : Finlande<br><br>**Nombre de participants** : 81<br>VTIa : n = 41<br>VTI : n = 40<br><br>**Critères d'inclusion** : Enfants sensibilisés (2 doses) avec FLUAD[MD] ou Vaxigrip[MD] (2006-2007, hémisphère nord) dans l'étude V70P2. | VTIa p/r au VTI<br>A/H1N1 : 15 (6-29) p/r à 5 (1-17)<br>A/H3N2 : 88 (74-96) p/r à 40 (25-57)<br>B : 10 (3-23) p/r à 0 (0-9)<br><br>**Pourcentage de participants séroprotégés (≥ 40) le jour 22**<br>A/H1N1 : 100 (91-100) p/r à 100 (91-100)<br>A/H3N2 : 100 (91-100) p/r à 100 (91-100)<br>B : 100 (91-100) p/r à 68 (51-81)<br><br>**Rapport des TMG, jour 22/jour 1 (IC à 95 %)**<br>A/H1N1 : 91 (59-140) p/r à 52 (35-79)<br>A/H3N2 : 17 (12-24) p/r à 12 (8,1-18)<br>B : 18 (14-24) p/r à 8,14 (5,7-12) | |
| Dell'era L, Corona F, Daleno C *et al*. Immunogenicity, safety and tolerability of | **Nom** : Fluad[MD], vaccin contre la grippe saisonnière contenant l'adjuvant MF59<br>**Fabricant** : Novartis<br>**Saison** : 2010-2011, hémisphère | Essai clinique non randomisé et non contrôlé mené auprès d'enfants et | **Âge moyen (ÉT)** :<br>Groupe A : 8,43 (4,55)<br>Groupe B : 9,50 (5,69) | **Résultat** : Réponse anticorps mesurée par l'épreuve d'IH les jours 28 et 90.<br><br>Groupe A p/r au groupe B p/r au groupe C | II-1<br>Acceptable |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine* (2012) 30:93640. | nord<br>**Administration** : 1 dose, par voie IM<br>**Dose :** 0,5 mL<br>**Détails** : 15 µg d'HA/souche virus de type A/California/7/2009 H1N1;<br>virus de type A/Perth/16/2009 H3N2; virus de type B/Brisbane/60/2008<br><br>**Aucun vaccin de comparaison** | d'adolescents comparant des patients atteints d'AJI recevant des ARMM (groupe A) à des patients atteints d'AJI recevant l'étanercept (groupe B) et des témoins en bonne santé (groupe C) | Groupe C : 9,11 (5,01)<br><br>**Sexe (% d'hommes)** :<br>Groupe A : 46,7 %<br>Groupe B : 53,3 %<br>Groupe C : 50,0 %<br><br>**Pays** : Italie<br><br>**Nombre de participants** : 90<br>Groupe A : n = 30<br>Groupe B : n = 30<br>Groupe C : n = 30<br><br>**Critères d'inclusion** :<br>Enfants/adolescents atteints d'AJI stable traités par des ARMM ou l'étanercept, recevant le même traitement médicamenteux depuis au moins 6 mois et ne prenant aucun corticostéroïde depuis au moins 1 an. | **Pourcentage de participants séroprotégés (≥ 40) le jour 28**<br>A/H1N1 : 100 p/r à 100 p/r à 100<br>A/H3N2 : 100 p/r à 100 p/r à 100<br>B : 83 p/r à 30 p/r à 93<br><br>**Pourcentage de participants séroprotégés (≥ 40) le jour 90**<br>A/H1N1 : 100 p/r à 96,7 p/r à 100<br>A/H3N2 : 100 p/r à 96,7 p/r à 100<br>B : 83,3 p/r à 10,0 p/r à 90,0<br><br>**Rapport des TMG (jour 28/jour 1)**<br>A/H1N1 : 32 p/r à 16 p/r à 34<br>A/H3N2 : 29 p/r à 20 p/r à 24<br>B : 16 p/r à 10 p/r à 13<br><br>**Rapport des TMG (jour 90/jour 1)**<br>A/H1N1 : 19 p/r à 10 p/r à 27<br>A/H3N2 : 17 p/r à 8 p/r à 15<br>B : 14 p/r à 6 p/r à 12 | |

# ANNEXE E : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES SUR L'INNOCUITÉ DE FLUAD[MD] CHEZ LES ENFANTS ÂGÉS DE 6 À 72 MOIS

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| Della Cioppa G, Vesikari T *et al*. Trivalent and quadrivalent MF59®-adjuvanted influenza vaccine in young children: A dose- and schedule-finding study *Vaccine* (2011) 29: 8696-8704<br><br>N° de l'étude : **V70P6**<br><br>Code d'identification de ClinicalTrials.gov : NCT00848887 | **Nom** : VTIa et VAQa sous-unitaires dérivés d'œufs<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins et diagnostics<br><br>**Autre vaccin** : VTI à virion fragmenté<br>**Fabricant** : Sanofi Pasteur<br><br>**Administration** : 2 doses à 28 jours d'intervalle, par voie IM<br><br>**Dose** :<br>Âge de 6 à < 36 mois : 0,25 mL<br>Âge de 36 à < 72 mois : 0,5 mL<br><br>Groupes de l'étude (17 - A à P) définis par les combinaisons factorielles suivantes : doses de 7,5 µg ou de 15 µg de chaque souche du VTI et 0 %; 12,5 %; 25 %; 50 % ou 100 % de la dose de l'adjuvant MF59.<br>Dans les groupes recevant le VAQ, une dose de 7,5 µg ou de 15 µg d'une deuxième souche de la grippe B a été ajoutée. | Essai clinique multicentrique, randomisé, à l'insu de l'observateur, utilisant un plan factoriel de dosage | **Âge** : 6 à < 36 mois<br>**Âge moyen (ÉT)** : 16,8 mois (8,5)<br><br>**Sexe** (% de sujets de sexe masculin) = 50,5<br><br>**Pays** : Finlande et Belgique<br><br>**Nombre de participants** : 410 inscrits<br><br>**Participants analysés pour l'immunogénicité** : 395 (au départ)<br>322 (jour 29)<br>282 (jour 50)<br><br>**Critères d'inclusion** Enfants en bonne santé, n'ayant reçu aucun vaccin antigrippal ou n'ayant présenté aucune | **Suivi** : 7 jours après la 1re et la 2e dose des vaccins pour vérifier la présence d'effets indésirables (EI) locaux et généraux sollicités<br><br>**Réactions locales les plus courantes dans les 17 groupes de comparaison** :<br>Érythème : 12 à 44 %<br>Sensibilité : 5 à 42 %<br>Les réactions étaient d'intensité légère à modérée et se sont résorbées après 4 jours ou moins.<br><br>**Réactions générales les plus fréquentes dans tous les groupes** :<br>Irritabilité : 12 à 43 %<br><br>**EI signalés spontanément** :<br>58 à 96 %<br>Possiblement liés à la vaccination : 4 à 36 %<br><br>**EI graves (EIG)** :<br>Lymphadénite chez un receveur du schéma suivant : VAQ (7,5 µg) avec MF59 à 0 %<br>Gastro-entérite chez un receveur du | I-Acceptable |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| | Les groupes A à N ont reçu 2 doses à 4 semaines d'intervalle, les jours 1 et 29, tandis que les groupes O et P (100 % de la dose de l'adjuvant MF59) ont reçu 1 dose le jour 1 seulement.<br><br>Groupe Q : VTI de comparaison sans adjuvant déjà sur le marché (Vaxigrip pédiatrique)<br><br>**Saison** : 2009-2010, hémisphère nord<br><br>**Détails** : 15 µg d'HA/souche dans 0,5 mL<br>**VTI** :<br>A/Brisbane/59/2007 (A/H1N1);<br>A/Brisbane/10/2007 (A/H3N2);<br>B/Florida/4/2006 (B/lignée Yamagata)<br>**VAQ = VTI + *deuxième souche B*** :<br>B/Malaysia/2506/2004 (lignée B/Victoria) | | infection au cours des six mois précédant l'inscription à l'étude. | schéma suivant : VAQ (15 µg) avec MF59 à 0 %<br>Pyélonéphrite chez un receveur du schéma suivant : VTI (7,5 µg) avec MF59 à 12,5 %<br>Pneumonie chez un receveur du schéma suivant : VAQ (15 µg) avec MF59 à 25 %<br>Lymphadénite et gastro-entérite chez un receveur du schéma suivant : VTI (15 µg) avec MF59 à 50 %<br>Gastro-entérite chez un receveur du schéma suivant : VAQ (7,5 µg) avec MF59 à 50 %<br>Gastro-entérite à rotavirus chez un receveur du schéma suivant : VAQ (15 µg) avec MF59 à 50 %<br>Gastro-entérite à rotavirus chez un receveur du schéma suivant : VTI comparateur homologué (7,5 µg) avec MF59 à 0 %<br><br>Aucun des EIG n'a été considéré comme étant lié au vaccin à l'étude. | |
| Timo Vesikari, Markus Knuf *et al*. Oil-in-Water Emulsion Adjuvant with Influenza Vaccine in Young Children. *New England* | **Nom** : Fluad$^{MD}$, VTI contenant l'adjuvant MF59<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins<br><br>**Administration** : 2 doses à 28 jours d'intervalle, par voie IM<br>**Dose** :<br>Âge de 6 à < 36 mois : 0,25 mL | Essai de phase III, multicentrique, contrôlé et randomisé | **Âge** : 6 à < 72 mois<br><br>**Pays** :<br>Allemagne<br>Finlande<br><br>**Nombre de participants** : | **Suivi** : non mentionné<br><br>Pourcentage d'EI dans le groupe recevant le VTIa; le groupe recevant le VTI et le groupe témoin<br><br>***EI sollicités***<br>**Âge de 6 à < 36 mois** | I-Acceptable |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| *Journal of Medicine* (2011) 365:1406-16<br><br>N° de l'étude : **V70P5**<br><br>N° de l'essai : NCT00644059 | Âge de 36 à < 72 mois : 0,5 mL<br><br>**Vaccins comparateurs** :<br>**VTI de l'année 1 de l'étude (2007-2008)** : Agrippal® S1, VTI sous-unitaire sans adjuvant<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins<br>**Détails** : 15 µg d'HA/souche dans 0,5 mL de : A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1); A/Wisconsin/67/2005 (H3N2); B/Malaysia/2506/2004<br><br>**VTI de l'année 2 de l'étude (2008-2009)** : Influsplit SSW®, VTI à virion fragmenté sans adjuvant<br>**Fabricant** : GlaxoSmithKline Biologicals<br>**Détails** : 15 µg d'HA/souche dans 0,5 mL A/Brisbane/59/2007 (H1N1); A/Brisbane/10/2007 (H3N2); B/Florida/4/2006<br><br>**Vaccins placebos** :<br><br>**Nom** : Menjugate®, vaccin conjugué contre le méningocoque du groupe C<br>**Administration** : 2 doses administrées par voie IM<br>**Dose** :<br>Âge de 6 à < 12 ans : 0,25 mL | | **2007-2008** :<br>Allemagne : 654<br><br>**2008-2009** :<br>Allemagne : 2 104<br>Finlande : 1 949<br><br>**Critères d'inclusion** : Enfants en bonne santé n'ayant jamais reçu un vaccin antigrippal et ne présentant aucune contre-indication à la vaccination. | Locaux : 54 %; 46 % et 52 %<br>Généraux : 68 %; 66 % et 61 %<br>Graves : 8 %; 10 % et 11 %<br><br>**Âge de 36 à < 72 mois**<br>Locaux : 68 %; 60 % et 55 %<br>Généraux : 63 %; 44 % et 50 %<br>Graves : 4 %; 8 % et 11 %<br><br>13 enfants ont abandonné l'étude en raison d'EIG; 2 enfants dans chaque groupe présentaient des EIG qui ont été jugés comme étant possiblement liés aux vaccins. | |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| | **Fabricant** : Novartis Vaccins<br><br>**Nom** : Encepur® Enfants, vaccin contre l'encéphalite à tiques<br>**Administration** : 2 doses administrées par voie IM<br>**Dose** :<br>Âge de 12 à < 72 mois : 0,5 mL<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins | | | | |
| Nolan T, Bravo L, Ceballos A *et al*. Enhanced and Persistent Immune Response Against Homologous and Heterologous Strains Elicited by an MF59-Adjuvanted Influenza Vaccine in Infants and Young Children. (Affiche publiée) (2013)<br>Titre dans Clinicaltrials.gov : Safety, Tolerability, and Immunogenicity of the Adjuvanted Trivalent Subunit Influenza Vaccine and the Non-Adjuvanted Trivalent Subunit | **Nom** : Fluad[MD], VTI contenant l'adjuvant MF59<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins et diagnostics<br><br>**VTI de comparaison 1** : Agriflu[MD], VTI sous-unitaire sans adjuvant<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins et diagnostics, Sienne, Italie<br><br>**VTI de comparaison 2** : Fluzone[MD], VTI fragmenté sans adjuvant<br>**Fabricant** : Sanofi Pasteur Inc.<br><br>**Administration** : 2 doses à 28 jours d'intervalle, par voie IM<br><br>**Dose** :<br>Âge de 6 à < 36 mois : 0,25 mL<br>Âge de 36 à < 72 mois : 0,5 mL<br><br>**Saison** : 2011-2012, hémisphère | Essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé et à l'insu de l'observateur | **Âge** : 6 à < 72 mois<br><br>**Âge moyen (ÉT)** : 33,7 (18,1)<br><br>**Pays** :<br>Argentine (8), Australie (5), Chili (2), Philippines (12) et Afrique du Sud (5)<br><br>**Nombre de participants** :<br>6 100<br><br>**Critères d'inclusion** :<br>Enfants en bonne santé | **Suivi** : 29 et 50 jours<br><br>Pourcentage des EI locaux et généraux sollicités VTIa p/r au VTI-1 p/r au VTI-2<br><br>**Réactions locales**<br>Toute réaction locale : 35; 20, 21<br>Ecchymose : 6; 5; 6<br>Érythème : 10; 8; 5<br>Induration : 8; 4; 5<br>Sensibilité : 5; 5; 5<br>Enflure au point d'injection : 7; 99; 99<br>Douleur au point d'injection : 51; 29; 30<br><br>**Réactions générales**<br>Toute réaction générale : 48; 42; 39<br>Frissons : 5; 2; 1<br>Myalgie : 7; 3; 1<br>Arthralgie : 4; 1; 1<br>Céphalées : 9; 3; 3<br>Fatigue : 7; 3; 2<br>Changement dans les habitudes alimentaires : 14; 13; 14<br>Diarrhée : 14; 16; 15 | I-Acceptable |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| Influenza Vaccine Compared to the Non-Adjuvanted Trivalent Split Influenza Vaccine in Children 6 to < 72 Months of Age.<br><br>N° de l'étude : **V70_29**<br><br>N° de l'essai : NCT01346592 | sud<br><br>**Détails** : 15 µg d'HA/souche<br>**Souches homologues** :<br>de type A/California/7/2009 (H1N1);<br>de type A/Perth/16/2009 (H3N2);<br>de type B/Brisbane/60/2008<br>**Souches hétérologues** :<br>A/New Jersey/8/1976 (H1N1);<br>A/Uruguay/716/2007 (H3N2);<br>B/Malaysia/2506/2004 | | | Irritabilité : 9; 11; 13<br>Pleurs : 6; 7; 8<br>Somnolence : 7; 10; 11<br>Vomissements : 8; 7; 7<br>Fièvre : 24; 16; 15<br>Toute autre réaction : 34; 21; 22<br>Tout EI (jours 1 à 50) : 49; 58; 55<br>EI probablement lié au vaccin à l'étude (jours 1 à 50) : 5; 5; 6<br><br>Tout EIG : 4; 4; 5<br>EIG probablement lié au vaccin à l'étude : 0; 0; 0 | |
| Nolan T, Bravo L, Ceballos A *et al.* Enhanced and persistent immune response against homologous and heterologous strains elicited by a MF59®-adjuvanted influenza vaccine in infants and young children. *Vaccine*. 2014;32(46):6146-56.<br><br>N° de l'étude : V70_29<br><br>N° de l'essai : NCT01346592 | **Nom** : Fluad[MD], VTI contenant l'adjuvant MF59<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins et diagnostics<br><br>**VTI de comparaison 1** : Agriflu[MD], VTI sous-unitaire sans adjuvant<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins et diagnostics, Sienne, Italie<br><br>**VTI de comparaison 2** : Fluzone[MD], VTI fragmenté sans adjuvant<br>**Fabricant** : Sanofi Pasteur Inc.<br><br>**Administration** : 2 doses à 28 jours d'intervalle, par voie IM<br><br>**Dose** : | Essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé et à l'insu de l'observateur | **Âge** : 6 à < 72 mois<br><br>**Âge moyen en mois (ÉT)** :<br>VTIa : 37,1 (18,6)<br>VTI-1 : 30,2 (16,9)<br>VTI-2 : 30,0 (16,9)<br><br>**Pays** :<br>Argentine (8), Australie (5), Chili (2), Philippines (12) et Afrique du Sud (5)<br><br>**N[bre] total de participants** :<br>6 104<br><br>Participants pour l'analyse de | **<u>Innocuité</u>**<br>Suivi : réactions immédiates (dans les 30 minutes suivant l'administration); réactions sollicitées (jusqu'au jour 7); réactions non sollicitées (jusqu'au jour 50)<br><br>Pourcentage de réactions sollicitées légères à modérées de 6 heures à 7 jours après la vaccination; VTIa p/r au VTI-1 p/r au VTI-2<br><br>**Réactions locales**<br>**Après la 1[re] vaccination (n = 2 991, 1 430, 1 422)**<br>Ecchymose : 4; 3; 4<br>Érythème : 6; 5; 3<br>Induration : 5; 3; 3<br>Enflure : 3, 2, 2<br>Sensibilité : 7, 5, 6, | I<br>Bonne |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| | Âge de 6 à < 36 mois : 0,25 mL<br>Âge de 36 à < 72 mois : 0,5 mL<br><br>**Saison** : 2011-2012, hémisphère sud<br><br>**Détails** : 15 µg d'HA/souche<br>**Souches homologues** :<br>de type A/California/7/2009 (H1N1);<br>de type A/Perth/16/2009 (H3N2);<br>de type B/Brisbane/60/2008<br>**Souches hétérologues** :<br>A/New Jersey/8/1976 (H1N1);<br>A/Uruguay/716/2007 (H3N2);<br>B/Malaysia/2506/2004 | | l'immunogénicité :<br>2 655<br><br>Participants pour l'analyse de l'innocuité :<br>6 100<br><br>**Critères d'inclusion** :<br>Enfants en bonne santé | Douleur au point d'injection : 33, 17, 20<br><br>**Après la 2e vaccination (n = 3 018, 1 426, 1 408)**<br>Ecchymose : 3, 2, 3<br>Érythème : 6, 4, 3<br>Induration : 5, 2, 2<br>Enflure : 5, 1, 1<br>Sensibilité : 5, 3, 3<br>Douleur au point d'injection : 27, 15, 16<br><br>**Réactions générales**<br>**Après la 1re vaccination (n = 3 074, 1 451, 1 443)**<br>Frissons : 7, 2, 2<br>Myalgie : 10, 5, 4<br>Arthralgie : 5, 2, 2<br>Céphalées : 13, 5, 6<br>Fatigue : 10, 7, 5<br>Changement dans les habitudes alimentaires : 11, 9, 10<br>Diarrhée : 10, 11, 11<br>Irritabilité : 14, 12, 13<br>Pleurs : 10, 7, 9<br>Somnolence : 12, 11, 12<br>Vomissements : 6, 4, 5<br>Fièvre : 15, 8, 9<br><br>**Après la 2e vaccination (n = 3 016, 1 427, 1 407)**<br>Frissons : 5, 4, 2<br>Myalgie : 7, 6, 4<br>Arthralgie : 4, 3, 3<br>Céphalées : 8, 6, 5 | |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| | | | | Fatigue : 6, 5, 4<br>Changement dans les habitudes alimentaires : 6, 6, 7<br>Diarrhée : 6, 8, 7<br>Irritabilité : 9, 7, 8<br>Pleurs : 5, 5, 6<br>Somnolence : 6, 6, 6<br>Vomissements : 3, 3, 3<br>Fièvre : 14, 9, 8<br><br>Pourcentage de réactions non sollicitées jusqu'au jour 50; VTIa p/r au VTI-1 p/r au VTI-2 (n = 2 123, 1 477, 1 474)<br><br>IVRS : 14, 16,17<br>Nasopharyngite : 9, 10, 12<br>Gastro-entérite : 4, 5, 6<br>Infection virale : 3, 4, 3<br>Pyrexie : 2, 3, 4<br>Rhinite : 3, 4, 3<br>Bronchite : 2, 3, 3 | |
| Zedda L, Forleo-Neto E, Vertruyen A *et al*. Dissecting the Immune-Response to MF59®-Adjuvanted and Non-Adjuvanted Seasonal Influenza Vaccines in Children Less Than Three Years of Age. *Pediatric Infectious Disease,* | **Nom** : Vaccin antigrippal trivalent inactivé contenant l'adjuvant MF59$^{MD}$ (VTIa)<br><br>**Vaccin comparateur** : Vaccin antigrippal trivalent inactivé (VTI)<br><br>**Les deux vaccins** :<br>**Fabricant** : Novartis Vaccins<br>**Administration** : IM, à 28 jours d'intervalle<br>**Dose** : 2 doses de 0,25 mL | Essai clinique de phase II, multicentrique, randomisé | **Âge** : 6 à < 36 mois<br>**Âge moyen** :<br>Groupe recevant le VTI : 21,4 mois<br>Groupe recevant le VTIa : 20,2 mois<br><br>**Sexe (% d'hommes)** :<br>Groupe recevant le VTI : 66 %<br>Groupe recevant le VTIa : 53 % | **Suivi** : 7 jours après la vaccination active; de 8 à 50 jours après la vaccination passive<br><br>Pourcentage de participants présentant des EI :<br>VTI p/r au VTIa, dose 1 et dose 2<br><br>**EI locaux sollicités** :<br>Toute réaction : 26 % p/r à 42 % et 18 % p/r à 26 %<br>Érythème : 0 % p/r à 17 % et 5 % p/r à 10 % | I-Acceptable |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| 2014 (sous presse).<br><br>N° de l'étude : **V70_34**<br><br>N° de l'essai : NCT01342796 | **Détails** : 7,5 µg d'HA/souche A/California/7/2009 (H1N1); A/Perth/16/2009 (H3N2); B/Brisbane/60/2008 | | **Pays** : Italie (Sienne)<br><br>**Nombre de participants** : 84<br>Groupe recevant le VTI : n = 41<br>Groupe recevant le VTIa : n = 43<br><br>**Critères d'inclusion** : Enfants en bonne santé n'ayant jamais reçu un vaccin antigrippal.<br><br>**Critères d'exclusion** : Trouble du système immunitaire; affection médicale grave ou maladie infectieuse; immunisation par un vaccin homologué au cours des 2 semaines (pour les vaccins inactivés) ou des 4 semaines (pour les vaccins vivants) précédentes, ou par un autre agent au cours des 30 jours précédant l'inscription à l'étude; antécédents | Ecchymose : 0 % p/r à 10 % et 3 % p/r à 0 %<br>Induration : 5 % p/r à 5 % et 5 % p/r à 8 %<br>Enflure : 0 % p/r à 2 % et 3 % p/r à 3 %<br>Sensibilité : 23 % p/r à 24 % et 13 % p/r à 13 %<br><br>**EI généraux sollicités** :<br>Toute réaction : 56 % p/r à 56 % et 42 % p/r à 49 %<br>Changement dans les habitudes alimentaires : 21 % p/r à 21 % et 13 % p/r à 21 %<br>Somnolence : 21 % p/r à 21 % et 18 % p/r à 18 %<br>Pleurs inhabituels : 8 % p/r à 7 % et 11 % p/r à 15 %<br>Irritabilité : 10 % p/r à 19 % et 16 % p/r à 15 %<br>Vomissements : 10 % p/r à 7 % et 0 % p/r à 5 %<br>Tremblements : 3 % p/r à 5 % et 0 % p/r à 0 %<br>Diarrhée : 21 % p/r à 19 % et 8 % p/r à 13 %<br>Fièvre : 23 % p/r à 26 % et 13 % p/r à 28 %<br>Confinés à la maison en raison d'un EI : 5 % p/r à 19 % et 3 % p/r à 13 %<br>Analgésique ou antipyrétique utilisé : 21 % p/r à 19 % et 8 % p/r à 23 %<br><br>EIG (non sollicités) liés ou possiblement | |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| | | | d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin à l'étude. | liés au vaccin, signalés après 7 jours :<br>Enflure/induration au point d'injection : 2 cas dans le groupe recevant le VTIa<br>Pyrexie : 1 cas dans le groupe recevant le VTI<br>Somnolence : 1 cas dans le groupe recevant le VTI<br><br>Pourcentage de participants présentant un EI; VTI p/r au VTIa (dose 2) :<br>Tous les groupes : 44 % p/r à 47 % | |
| Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A *et al*. Enhanced Immunogenicity of Seasonal Influenza Vaccines in Young Children Using MF59 Adjuvant. *Pediatric Infectious Disease Journal* (2009) 28.7: 563-571.<br><br>N° de l'étude : **V70P2**<br><br>N° de l'essai : NCT00408395 | **Nom** : Fluad[MD], VTI sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59<br>**Fabricant** : Novartis<br><br>**Vaccin comparateur** : Vaxigrip[MD], VTI à virion fragmenté sans adjuvant<br>**Fabricant** : Sanofi Pasteur<br><br>**Administration** : 2 doses à 28 jours d'intervalle, par voie IM, dose de rappel environ 1 an après la dose 1<br><br>**Dose** :<br>Âge de 6 à < 36 mois : 0,25 mL<br>Âge > 36 mois : 0,5 mL | Essai clinique de phase II, multicentrique, randomisé et à l'insu de l'observateur | **Âge** : 6 à < 36 mois<br><br>**Âge moyen (ÉT)** :<br>Groupe recevant le VTIa : 20,8 (8,6) mois<br>Groupe recevant le VTI : 21,2 (8,9) mois<br><br>**Pays** : Finlande<br><br>**Nombre de participants** : 222<br>VTIa : n = 104<br>VTI : n = 118<br><br>**Critères d'inclusion** :<br>Enfants en bonne santé<br><br>**Critères d'exclusion** : | **Suivi** : 7 jours : EI sollicités après chaque vaccination<br>Début de l'étude jusqu'à la fin de la semaine 3 suivant la dernière vaccination : tout EI et EIG<br><br>Pourcentage de participants présentant un EI : Fluad p/r à Vaxigrip<br><br>**Réactions locales, nombre (%)**<br>**Sensibilité :**<br>Après la 1re dose : 43 (33) p/r à 36 (26)<br>Après la 2e dose : 34 (29) p/r à 28 (22)<br>Globalement : 58 (45) p/r à 47 (34)<br>**Érythème :**<br>Après la 1re dose : 32 (25) p/r à 30 (22)<br>Après la 2e dose : 29 (25) p/r à 22 (17)<br>Globalement : 46 (35) p/r à 38 (27)<br>**Induration :** | I-Acceptable |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| | **Détails** : 9,75 mg de l'adjuvant MF59 par 0,5 mL et 15 µg d'HA/souche : A/New Caledonia/20/99 (H1N1); A/Wisconsin/67/2005 (H3N2); B/Malaysia/2506/2004 A/H1N1 remplacée par A/Solomon Islands/3/2006 pour la dose de rappel<br><br>**Saison** : Doses 1 et 2 : 2006-2007, hémisphère nord Dose de rappel : 2007-2008, hémisphère nord<br><br>Remarque : Consulter l'étude de Vesikari, Groth *et al*. pour connaître les détails des résultats de l'étude de prolongation réalisée avec la dose de rappel (dose 3). | | Allergie connue à l'un des composants du vaccin; réaction neurologique connue ou présumée à la suite d'une vaccination antigrippale; maladie infectieuse ou respiratoire aiguë nécessitant un traitement jusqu'à 30 jours précédant le début de l'étude; ou grippe confirmée en laboratoire au cours des 6 derniers mois. | Après la 1re dose : 10 (8) p/r à 13 (9)<br>Après la 2e dose : 12 (10) p/r à 11 (9)<br>Globalement : 21 (16) p/r à 20 (14)<br>**Enflure :**<br>Après la 1re dose : 10 (8)* p/r à 3 (2)<br>Après la 2e dose : 8 (7) p/r à 5 (4)<br>Globalement : 16 (12) p/r à † 7 (5)<br>**Ecchymose :**<br>Après la 1re dose : 11 (8) p/r à 13 (9)<br>Après la 2e dose : 9 (8) p/r à 8 (6)<br>Globalement : 18 (14) p/r à 19 (14)<br><br>**Réactions générales, nombre (%)**<br>**Fièvre :**<br>Après la 1re dose : 38 °C 9 (7) p/r à 6 (4)<br>Après la 2e dose : 7 (6) p/r à 8 (6)<br>Globalement : 16 (12) p/r à 13 (9)<br>**Analgésique/antipyrétique utilisé :**<br>Après la 1re dose : 23 (18) p/r à 17 (12)<br>Après la 2e dose : 18 (15) p/r à 17 (13)<br>Globalement : 34 (26) p/r à 32 (23)<br>**Irritabilité :**<br>Après la 1re dose : 41 (32) p/r à 36 (26)<br>Après la 2e dose : 29 (25) p/r à 24 (19)<br>Globalement : 53 (41) p/r à 46 (33)<br>**Pleurs inhabituels :**<br>Après la 1re dose : 15 (12) p/r à 11 (8)<br>Après la 2e dose : 13 (11) p/r à 11 (9)<br>Globalement : 24 (18) p/r à 19 (14)<br>**Somnolence :**<br>Après la 1re dose : 24 (18) p/r à 19 (14)<br>Après la 2e dose : 17 (15) p/r à 13 (10)<br>Globalement : 35 (27) p/r à 26 (19)<br>**Changement dans les habitudes** | |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| | | | | **alimentaires :**<br>Après la 1re dose : 23 (18) p/r à 24 (17)<br>Après la 2e dose : 14 (12) p/r à 9 (7)<br>Globalement : 32 (25) p/r à 30 (22)<br><br>* *p* _ 0,034<br>† *P* _ 0,033 p/r au vaccin fragmenté<br>Toutes les autres valeurs : différence non statistiquement significative à $p < 0,05$<br><br>**EIG :**<br>Aucun EIG lié au vaccin;<br>21 enfants dans chaque groupe ont présenté un EIG évalué comme possiblement ou probablement lié au vaccin. | |
| Vesikari T, Groth N, Karvonen A, Borkowski A, Pellegrini M. MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine* (2009) 27:6291-6295.<br><br>No de l'étude : **V70P2E1** | **Nom** : Fluad[MD], vaccin sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59<br>**Fabricant** : Novartis<br>**Administration** : 1 dose, par voie IM, dose de rappel<br>**Dose** :<br>Âge < 36 mois : 0,25 mL<br>Âge ≥ 36 mois : 0,5 mL<br>**Saison** : 2007-2008, hémisphère nord<br>**Détails** : 15 µg/souche A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1); A/Wisconsin/67/2005 (H3N2); B/Malaysia/2506/2004<br><br>**Vaccin comparateur** : | Prolongation de l'étude V70P2, à l'insu de l'observateur | **Âge** : 16 à < 48 mois<br><br>**Âge moyen (ÉT)** : groupe recevant le VTIa : 33,5 (8,8) mois<br>Groupe recevant le VTI : 33,9 (8,1) mois<br><br>**Sexe (% de femmes)** : Sous-unitaire/MF59 : 44 % Fragmenté : 46 %<br><br>**Pays** : Finlande<br><br>**Nombre de participants** : 81<br>VTIa : n = 41<br>VTI : n = 40 | **Suivi** : 6 mois après la troisième injection<br><br>Nbre de participants (%) présentant un EI :<br>Sous-unitaire/MF59 p/r au vaccin fragmenté<br><br>Toute réaction : 34 (79 %) p/r à 27 (59 %)<br><br>Réaction locale : 30 (70 %) p/r à 21 (46 %)<br>Réaction générale : 18 (42 %) p/r à 17 (37 %)<br>Autre réaction (température corporelle, utilisation d'analgésiques et d'antipyrétiques) : 9 (21 %) p/r à 4 (9 %) | II-1<br>Acceptable |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| N° de l'essai : NCT00644540 | **Nom** : Vaxigrip[MD], vaccin fragmenté<br>**Fabricant** : Sanofi Pasteur<br>**Administration** : 1 dose, par voie IM, dose de rappel<br>**Dose** :<br>Âge < 36 mois : 0,25 mL<br>Âge ≥ 36 mois : 0,5 mL<br>**Saison** : 2007-2008, hémisphère nord<br>**Détails** : 15 µg/souche A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1); A/Wisconsin/67/2005 (H3N2); B/Malaysia/2506/2004 | | **Critères d'inclusion** : Enfants sensibilisés (2 doses) avec FLUAD[MD] ou Vaxigrip[MD] (2006-2007, hémisphère nord) dans l'étude V70P2. | Tout EI : 30 (70 %) p/r à 35 (76 %)<br>Fièvre : 1 (2 %) p/r à 0<br>Toux : 2 (5 %) p/r à 0<br>Prurit au point d'injection : 1 (2 %) p/r à 1 (2 %)<br>Induration : 1 (2 %) p/r à 0<br>Irritabilité : 1 (2 %) p/r à 1 (2 %)<br>Nasopharyngite : 1 (2 %) p/r à 0<br>Infection des voies respiratoires : 3 (7 %) p/r à 0<br>Rhinite : 2 (5 %) p/r à 1 (2 %)<br><br>**EIG** : 0 p/r à 0 | |
| Dell'era L, Corona F, Daleno C *et al*. Immunogenicity, safety and tolerability of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine* (2012) 30:93640. | **Nom** : Fluad[MD], vaccin contre la grippe saisonnière contenant l'adjuvant MF59<br>**Fabricant** : Novartis<br>**Saison** : 2010-2011, hémisphère nord<br>**Administration** : 1 dose, par voie IM<br>**Dose** : 0,5 mL<br>**Détails** : 15 µg d'HA/souche virus de type A/California/7/2009 H1N1; virus de type A/Perth/16/2009 H3N2; virus de type B/Brisbane/60/2008<br><br>**Aucun vaccin de comparaison** | Essai clinique non randomisé et non contrôlé mené auprès d'enfants et d'adolescents comparant des patients atteints d'AJI recevant des ARMM (groupe A) à des patients atteints d'AJI recevant l'étanercept (groupe B) et des témoins en bonne santé | **Âge moyen (ÉT)** :<br>Groupe A : 8,43 (4,55)<br>Groupe B : 9,50 (5,69)<br>Groupe C : 9,11 (5,01)<br><br>**Sexe (% d'hommes)** :<br>Groupe A : 46,7 %<br>Groupe B : 53,3 %<br>Groupe C : 50,0 %<br><br>**Pays** : Italie<br><br>**Nombre de participants** : 90<br>Groupe A : n = 30<br>Groupe B : n = 30<br>Groupe C : n = 30 | **Suivi** : 14 jours après la vaccination<br><br>Groupe A p/r au groupe B p/r au groupe C<br><br>**Réactions locales**<br>Érythème : 6,7 % p/r à 10,0 % p/r à 10,0 %<br>Enflure/induration : 40,0 % p/r à 36,7 % p/r à 36,7 %<br>Douleur : 43,3 % p/r à 36,7 % p/r à 40,0 %<br>Tout incident local : 43,3 % p/r à 36,7 % p/r à 40,0 %<br><br>**Réactions générales**<br>Fièvre ≥ 38 °C : 23,3 % p/r à 13,3 % p/r à 16,7 % | II-1<br>Acceptable |

| Détails de l'étude | | | | | Résumé |
|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Vaccin** | **Plan d'étude** | **Participants** | **Résumé des résultats clés (texte ou données)** | **Qualité et niveau des données probantes** |
| | | (groupe C) | **Critères d'inclusion** : Enfants/adolescents atteints d'AJI stable traités par des ARMM ou l'étanercept, recevant le même traitement médicamenteux depuis au moins 6 mois et ne prenant aucun corticostéroïde depuis au moins 1 an. | Rhinite : 30,0 % p/r à 26,7 % p/r à 23,3 %<br>Malaise : 20,0 % p/r à 26,7 % p/r à 26,7 %<br>Somnolence : 20,0 % p/r à 13,3 % p/r à 16,7 %<br>Changement dans les habitudes alimentaires : 26,7 % p/r à 13,3 % p/r à 16,7 %<br>Vomissements : 6,7 % p/r à 6,7 % p/r à 3,3 %<br>Diarrhée : 6,7 % p/r à 3,3 % p/r à 6,7 %<br>Tout incident général : 30,0 % p/r à 26,7 % p/r à 26,7 %<br><br>Tout incident local ou général : 30,0 % p/r à 36,7 % p/r à 40,0 %<br><br>Besoin d'un médicament pour traiter l'incident : 13,3 % p/r à 10,0 % p/r à 16,7 %<br><br>EIG : 3,3 % p/r à 3,3 % p/r à 0,0 % | |

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

Cat.: ISBN: Pub.: