

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

Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2022-2023

PROTÉGER LES CANADIENS ET LES AIDER À AMÉLIORER LEUR SANTÉ

PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS, À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.
— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:

An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2022-2023

Pour obtenir plus de renseignements, veuillez communiquer avec :

Agence de la santé publique du Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Télééc. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : hc.publications-publications.sc@canada.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2022

Date de publication : juin 2022

La présente publication peut être reproduite sans autorisation aux fins d'usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat.: HP37-25E-PDF
ISBN: 2371-5375
Pub.: 220005

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ci-après appelée l'ASPC) des conseils continus et à jour liés à la vaccination dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique.

Outre le fardeau d'une maladie et les caractéristiques du vaccin, l'ASPC a élargi le mandat du CCNI pour inclure la prise en compte de facteurs programmatiques dans l'élaboration de recommandations fondées sur des données probantes afin de faciliter la prise de décisions opportunes concernant les programmes de vaccination financés par l'État à l'échelle provinciale et territoriale.

Les autres facteurs que le CCNI doit prendre en compte sont l'économie, l'éthique, l'équité, la faisabilité et l'acceptabilité. Au cours des prochaines années, le CCNI peaufinera ses approches méthodologiques afin d'inclure ces facteurs. Les déclarations du CCNI ne nécessiteront pas toutes une analyse approfondie de l'ensemble des facteurs programmatiques. Alors que le CCNI travaille à la mise en œuvre complète de son mandat élargi, certaines déclarations incluront des analyses programmatiques à des degrés divers pour les programmes de santé publique.

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

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|----|
| I. INTRODUCTION..... | 4 |
| I.1 Renseignements nouveaux ou mis à jour pour 2022-2023 | 4 |
| I.2 Abréviations relatives aux vaccins antigrippaux | 6 |
| I.3 Contexte | 7 |
| II. CHAPITRE SUR LA GRIPPE DU GUIDE CANADIEN D'IMMUNISATION : INFORMATION CLINIQUE POUR LES VACCINATEURS..... | 8 |
| II.1 Principaux renseignements..... | 8 |
| II.2 Épidémiologie | 15 |
| II.3 Vaccins autorisés au Canada | 17 |
| II.4 Efficacité potentielle, efficacité réelle et immunogénicité..... | 19 |
| II.5 Choix du vaccin antigrippal saisonnier | 19 |
| II.6 Administration des vaccins | 21 |
| II.7 Innocuité et événements indésirables du vaccin | 24 |
| II.8 Voyageurs | 27 |
| III. PERSONNES POUR QUI LE VACCIN EST PARTICULIÈREMENT RECOMMANDÉ : RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES | 28 |
| III.1 Personnes présentant un risque élevé de complications liées à la grippe ou plus susceptibles de devoir être hospitalisées | 28 |
| III.2 Personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications grippales ou d'hospitalisation..... | 30 |
| III.3 Autres | 31 |
| IV. PRÉPARATIONS AUTORISÉES AU CANADA : RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES | 33 |
| IV.1 Vaccin inactivé contre l'influenza (VII) | 33 |
| IV.2 Vaccin antigrippal recombinant quadrivalent (VAR4)..... | 42 |
| IV.3 Vaccin vivant atténué contre l'influenza (VVAI)..... | 44 |
| IV.4 Calendrier..... | 47 |
| IV.5 Administration concomitante d'autres vaccins | 47 |
| IV.6 Autres considérations concernant l'innocuité du vaccin | 48 |
| V. CHOIX DU VACCIN CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE : RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES | 50 |
| V.1 Enfants | 50 |
| V.2 Adultes | 52 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS | 59 |
| REMERCIEMENTS | 61 |
| RÉFÉRENCES | 62 |
| ANNEXE A : CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS CONTRE L'INFLUENZA OFFERTS AU CANADA, 2022-2023 | 80 |

I. Introduction

Le présent document, intitulé « Déclaration du Comité consultatif : Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) sur la vaccination antigrippale pour la saison 2022-2023 », met à jour les recommandations du CCNI concernant l'utilisation de vaccins antigrippaux saisonniers.

I.1 Renseignements nouveaux ou mis à jour pour 2022-2023

Utilisation du vaccin antigrippal saisonnier dans le contexte de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)

Lignes directrices sur l'utilisation de vaccins contre la grippe saisonnière dans le contexte de la COVID-19

La grippe saisonnière représente une charge de morbidité permanente au Canada pendant les mois d'automne et d'hiver; toutefois, l'épidémiologie de la grippe a changé au cours de la pandémie. Le vaccin antigrippal est le moyen le plus efficace de prévenir la maladie et les complications liées à la grippe. Il constituera un élément important de la gestion des capacités du système de santé au cours de la saison grippale dans le contexte de toute activité persistante de la COVID-19.

L'ASPC, en consultation avec son Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) et son Comité canadien sur l'immunisation, a élaboré des lignes directrices sur l'administration du vaccin antigrippal saisonnier pour soutenir les programmes de vaccination provinciaux et territoriaux et les fournisseurs de soins primaires pendant la pandémie de COVID-19.

- Lignes directrices sur l'utilisation de vaccins contre la grippe en présence de la COVID-19

Les lignes directrices sur cette page sont fondées sur les données probantes et les avis d'experts actuellement disponibles; on les mettra à jour ou on y ajoutera de l'information tout au long de la saison grippale au fur et à mesure que de nouvelles données apparaîtront. Cette page Web devrait être prise en compte de concert avec les recommandations concernant l'utilisation de vaccins antigrippaux saisonniers fournies dans la présente déclaration du CCNI.

Lignes directrices sur l'administration concomitante du vaccin antigrippal et du vaccin contre la COVID-19

Les lignes directrices du CCNI précisent que le vaccin contre la COVID-19 peut être donné en même temps que l'administration d'un vaccin antigrippal (y compris tous les vaccins antigrippaux saisonniers ou le vaccin antigrippal vivant atténué [VVAI]), ou en tout temps avant ou après, aux personnes de 12 ans et plus depuis septembre 2021.

Voir les lignes directrices actuelles du CCNI concernant la COVID-19 ainsi que le chapitre du Guide canadien d'immunisation (GCI) portant sur la COVID-19 pour obtenir les lignes directrices à jour du CCNI ainsi que de l'information supplémentaire sur l'administration concomitante de vaccin contre la COVID-19 avec d'autres vaccins antigrippaux pour tous les groupes d'âge admissibles.

Inclusion du vaccin antigrippal saisonnier recombinant quadrivalent

Le vaccin Supemtek^{MC} (VAR4) est un vaccin antigrippal recombinant quadrivalent produit par Sanofi Pasteur dont l'utilisation a été autorisée au Canada le 14 janvier 2021, chez les adultes de 18 ans et plus. Supemtek^{MC} est le premier, et jusqu'à maintenant, le seul vaccin antigrippal recombinant autorisé au Canada. D'après un examen des données de surveillance et des données sur les essais cliniques menés avant son autorisation et après sa mise en marché disponibles, le CCNI a conclu que ce vaccin peut compter parmi les vaccins antigrippaux quadrivalents proposés aux adultes de 18 ans et plus (*recommandation discrétionnaire du CCNI*). Voir la [déclaration supplémentaire du CCNI concernant les vaccins antigrippaux recombinants](#), qui sera bientôt disponible, pour obtenir d'autre information à l'appui de cette recommandation.

Recommandations mises à jour sur un vaccin antigrippal quadrivalent issu de cultures cellulaires de mammifères

Flucelvax^{MD} Quad (VII4-cc) est le premier, et jusqu'à maintenant le seul vaccin antigrippal saisonnier inactivé issu de cultures cellulaires de mammifères dont l'utilisation est autorisée au Canada. Son utilisation a été autorisée pour la première fois au Canada chez les adultes et les enfants de 9 ans et plus le 22 novembre 2019. On peut trouver des recommandations et des données probantes à l'appui concernant l'utilisation de Flucelvax^{MD} Quad chez les adultes et les enfants de 9 ans et plus dans la [Déclaration supplémentaire du CCNI concernant les vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires de mammifères](#). Cette information a également été incluse dans la déclaration sur la vaccination antigrippale de 2021-2022.

Le 8 mars 2021, Santé Canada a approuvé un élargissement des indications relatives à l'âge, afin de permettre l'utilisation de Flucelvax^{MD} Quad chez les enfants dès l'âge de 2 ans. Selon un examen des évaluations de Santé Canada portant sur des données probantes d'essai clinique soumises par le fabricant à l'appui de l'élargissement des indications relatives à l'âge, le CCNI a conclu que Flucelvax^{MD} Quad peut compter parmi les vaccins antigrippaux quadrivalents proposés aux adultes et aux enfants de 2 ans et plus. Voir la [section IV.1](#), Vaccin inactivé contre l'influenza (VII), plus loin dans la déclaration pour obtenir de l'information supplémentaire à l'appui de cette recommandation.

I.2 Abréviations relatives aux vaccins antigrippaux

Les abréviations utilisées dans ce document pour les différents types de vaccins antigrippaux se trouvent dans le tableau qui suit :

Tableau 1. Abréviations des vaccins antigrippaux employés par le CCNI

| Catégorie de vaccin contre l'influenza | Formulation | Type | Abréviation courante du CCNI ^a |
|---|------------------------|--|---|
| Vaccin inactivé contre l'influenza (VII) | Trivalent VII3 | À dose standard ^b , sans adjuvant, administré par voie IM, à base d'œufs | VII3-SD |
| | | Avec adjuvant ^c , administré par voie IM, à base d'œufs | VII3-Adj |
| | | À haute dose ^d , sans adjuvant, administré par voie IM, à base d'œufs | VII3-HD |
| | Quadrivalent (VII4) | À dose standard ^b , sans adjuvant, administré par voie IM, à base d'œufs | VII4-SD |
| | | À dose standard ^b , sans adjuvant, administré par voie IM, issu de cultures cellulaires | VII4-cc |
| | | À haute dose ^d , sans adjuvant, administré par voie IM, à base d'œufs | VII4-HD |
| Vaccin antigrippal recombinant (VAR) | Quadrivalent (VAR4) | Recombinant ^e , sans adjuvant, administré par voie IM | VAR4 |
| Vaccin vivant atténué contre l'influenza (VVAI) | Trivalent (VVAI3) | Sans adjuvant, vaporisateur nasal, à base d'œufs | VVAI3 |
| | Quadrivalent (VVAI4) | Sans adjuvant, vaporisateur nasal, à base d'œufs | VVAI4 |

Abréviations : VII : vaccin inactivé contre l'influenza; VII3 : vaccin trivalent inactivé contre l'influenza; VII3-Adj : vaccin trivalent inactivé contre l'influenza avec adjuvant, à base d'œufs; VII3-HD : vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à haute dose, à base d'œufs; VII3-SD : vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à dose standard, à base d'œufs; VII4 : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza; VII4-cc : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à dose standard, issu de cultures cellulaires; VII4-HD : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à haute dose, à base d'œufs; VII4-SD : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à dose standard, à base d'œufs; IM : intramusculaire; VAR : vaccin antigrippal recombinant; VAR4 : vaccin antigrippal recombinant quadrivalent; VVAI : vaccin vivant atténué contre l'influenza; VVAI3 : vaccin trivalent vivant atténué contre l'influenza, à base d'œufs; VVAI4 : vaccin quadrivalent vivant atténué contre l'influenza, à base d'œufs.

^a Le suffixe numérique correspond au nombre d'antigènes contenus dans le vaccin (le chiffre « 3 » renvoie à la formulation trivalente et le chiffre « 4 », à la formulation quadrivalente). Le suffixe composé « -SD » (où « SD » est utilisé pour désigner une « dose standard » d'un produit VII) renvoie aux produits VII sans adjuvant qui contiennent 15 µg d'hémagglutinine (HA) par souche et qui sont administrés par voie IM en dose de 0,5 mL; « -cc » renvoie à un produit VII fabriqué à partir de virus de la grippe cultivés dans des cultures cellulaires au lieu d'œufs de poule (Flucelvax^{MD} Quad); « -Adj » (où « adj » est utilisé comme abréviation pour « avec adjuvant ») renvoie à un VII avec un adjuvant (VII3-Adj pour Flud^{MD} ou Flud Pédiatrique^{MD}); et « -HD » renvoie à un VII dont la quantité d'antigènes est supérieure à 15 µg d'HA par souche dans une dose standard d'un VII (VII3-HD pour Fluzone^{MD} Haute dose ou VII4-HD pour Fluzone^{MD} Haute dose Quadrivalent).

^b 15 µg d'HA par souche.

^c 7,5 µg (dans 0,25 mL) ou 15 µg (dans 0,5 mL) d'HA par souche.

^d 60 µg d'HA par souche.

^e 45 µg d'HA par souche

I.3 Contexte

Les Recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) relativement à la composition des vaccins antigrippaux (en anglais seulement) sont habituellement publiées en février de chaque année en vue de la saison suivante dans l'hémisphère Nord. L'OMS recommande d'inclure trois souches dans le vaccin trivalent contre la grippe saisonnière : une de la grippe A(H1N1), une de la grippe A(H3N2) et une de la grippe B. En plus de ces trois souches, le vaccin quadrivalent devrait contenir une souche de la grippe B qui n'est pas présente dans le vaccin trivalent.

Le Groupe de travail sur l'influenza (GTI) formule les recommandations sur la vaccination antigrippale annuelle et les soumet à l'attention du CCNI. Leur élaboration passe par l'examen de diverses questions, notamment les suivantes : le fardeau de la maladie et les populations cibles, l'efficacité potentielle (EP) et l'efficacité réelle (ER), l'innocuité, l'immunogénicité des vaccins antigrippaux, les calendriers de vaccination et d'autres aspects de la vaccination antigrippale. De plus, l'ASPC a élargi le mandat du CCNI en y ajoutant, dans la formulation de ses recommandations, l'examen de facteurs programmatiques d'ordre économique et déontologique et portant sur l'équité, la faisabilité et l'acceptabilité, afin d'accélérer la prise de décisions pour les programmes de vaccination subventionnés par les provinces/territoires. Les détails sur le processus d'élaboration des déclarations fondées sur des données probantes du CCNI figurent dans le document « Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes – Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation ».

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

Même s'il est fortement recommandé d'administrer le vaccin avant le début de la saison grippale, on peut quand même l'administrer jusqu'à la fin de la saison. Si l'on retarde son administration, on risque de perdre des occasions de prévenir l'infection causée par des expositions antérieures à la vaccination. De plus, il faut informer les personnes qui cherchent à se faire vacciner que l'administration du vaccin pendant une éclosion de grippe risque de ne pas fournir une protection optimale. Les vaccinateurs doivent profiter de toutes les occasions possibles pour administrer le vaccin antigrippal aux personnes à risque qui n'ont pas déjà été vaccinées pendant la saison en cours, même après l'observation d'une activité grippale dans la collectivité.

Chaque année, des personnes atteintes de la grippe et de complications connexes alourdissent la charge pesant sur le système de santé pendant les mois d'automne et d'hiver. Pendant la pandémie de COVID-19, la vaccination antigrippale demeure un outil essentiel pour réduire la morbidité et la mortalité liées à la cocirculation potentielle de la grippe et de la COVID-19, ainsi qu'atténuer le fardeau sur le système de soins de santé canadien afin d'améliorer la capacité de répondre à l'activité persistante du virus de la COVID-19.

II. Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation : information clinique pour les vaccinateurs

Le Guide canadien d'immunisation (GCI) est rédigé principalement à l'intention des professionnels de la santé (cliniciens de première ligne, professionnels de la santé publique); mais il est également utilisé par les responsables des politiques, les planificateurs de programmes et le grand public. Le GCI s'est avéré un sommaire de déclarations sur les vaccins à la fois convivial et digne de confiance, fourni par le CCNI depuis 1979.

L'information contenue dans cette section remplace le chapitre sur la grippe du GCI. Étant donné qu'une nouvelle déclaration du CCNI sur la grippe saisonnière est requise chaque année, les lecteurs pourront accéder rapidement à l'information dont ils ont besoin dans un seul document, qu'il s'agisse de l'information pertinente liée au vaccin antigrippal rédigée principalement pour les vaccinateurs de première ligne qui se trouve dans cette section, ou de l'information technique plus détaillée qui se trouve dans le reste de cette déclaration, à partir de la section III.

II.1 Principaux renseignements

Les faits saillants suivants font ressortir l'information importante pour les vaccinateurs. Se reporter au reste de la déclaration pour obtenir plus de précisions.

1. Quoi

- La grippe chez les humains est une infection respiratoire principalement causée par les virus de la grippe A et B. Au Canada, les épidémies de grippe saisonnière surviennent chaque année, généralement à la fin de l'automne et en hiver. Avant la pandémie de COVID-19, on estimait que de 5 à 10 % des adultes et de 20 à 30 % des enfants dans le monde étaient atteints de la grippe chaque année⁽¹⁾.
- Les symptômes comprennent normalement l'apparition soudaine d'une forte fièvre, d'une toux et de douleurs musculaires. Les maux de tête, les frissons, la perte d'appétit, la fatigue et le mal de gorge sont d'autres symptômes fréquents. La grippe peut aussi provoquer des nausées, des vomissements et de la diarrhée, en particulier chez les enfants. La plupart des gens seront rétablis au bout d'une semaine à dix jours, mais certains risquent de subir des complications sévères, comme la pneumonie ou la mort. De plus, la grippe peut aggraver certaines maladies chroniques, dont les troubles cardiaques⁽²⁾.
- L'utilisation des vaccins inactivés contre l'influenza (VII) [y compris la dose standard, la forte dose, les vaccins issus de cultures cellulaires ou les vaccins avec adjuvant], du vaccin antigrippal recombinant (VAR) et les vaccins vivants atténués contre l'influenza (VVAI) est autorisée au Canada; certains protègent les personnes contre trois souches de la grippe (c.-à-d. préparation trivalente, VII3) et d'autres contre quatre souches (c.-à-d. préparation quadrivalente, VII4 ou VVAI4).
- Les vaccins antigrippaux sont sûrs et bien tolérés. Ils ne peuvent pas causer la grippe, parce que les vaccins antigrippaux inactivés ne contiennent pas de virus vivant. De même, le VAR ne contient pas le virus vivant de la grippe, mais plutôt des protéines virales non

infectieuses. Les virus contenus dans les vaccins antigrippaux vivants atténués sont affaiblis de sorte qu'ils ne puissent pas causer la grippe.

2. Responsables

Voici les recommandations du CCNI relativement au processus décisionnel à l'échelle individuelle et à l'échelle des programmes de santé publique. Les recommandations individuelles visent les gens qui veulent se protéger de la grippe et les vaccinateurs souhaitant conseiller certains patients sur la prévention de la grippe. Quant aux recommandations programmatiques, elles visent les provinces/territoires prenant des décisions sur les programmes publics de vaccination. Ces deux types de recommandations peuvent différer, car les facteurs importants à examiner en recommandant un vaccin à une population (données démographiques sur cette population, situation économique, etc.) peuvent différer des facteurs dont il faut tenir compte à l'échelle individuelle.

Recommandation relative au processus décisionnel à l'échelle individuelle

- Le CCNI recommande le vaccin antigrippal pour toute personne de 6 mois et plus qui ne présente aucune contre-indication à l'administration du vaccin, surtout les groupes pour lesquels le vaccin antigrippal est particulièrement recommandé (voir la [Liste 1](#)). Les partenaires externes comprennent les groupes suivants :
 - les personnes présentant un risque élevé de maladie sévère, ou de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe;
 - les personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé;
 - les personnes qui fournissent des services communautaires essentiels;
 - les personnes en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les activités d'abattage.

Le vaccin antigrippal est moins immunogène chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois que chez les enfants plus âgés et les adultes, et ne confère pas une protection suffisante pour justifier son utilisation dans ce groupe d'âge⁽³⁾. L'administration des vaccins antigrippaux actuellement autorisés n'est pas indiquée chez les nourrissons de moins de 6 mois. Pour ces raisons, le CCNI ne recommande pas le vaccin antigrippal pour les nourrissons de moins de 6 mois. Cela dit, comme ces nourrissons sont très vulnérables aux complications de la grippe, il le recommande aux personnes enceintes, ainsi qu'aux contacts familiaux et préposés aux fournisseurs de soins de santé aux nourrissons (voir la [Liste 1](#)).

Recommandation relative au processus décisionnel à l'échelle des programmes de santé publique

Le but national des programmes annuels de vaccination antigrippale au Canada est de prévenir les maladies sévères causées par la grippe et leurs complications, voire la mort. Les décisions concernant l'inclusion de la vaccination antigrippale des populations cibles dans les programmes provinciaux/territoriaux publics dépendent de multiples facteurs, tels que l'évaluation du rapport coût/efficacité ainsi que d'autres critères fonctionnels et relatifs aux programmes.

- Le CCNI recommande de vacciner en priorité les groupes pour lesquels le vaccin antigrippal est particulièrement recommandé (voir la [Liste 1](#)) dans la section suivante.

Liste 1 : Groupes pour lesquels le vaccin antigrippal est particulièrement recommandé**Personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe**

- Tous les enfants de 6 à 59 mois;
- Adultes et enfants atteints d'une des affections chroniques suivantes^a :
 - maladies cardiaques ou pulmonaires (notamment dysplasie bronchopulmonaire, fibrose kystique et asthme);
 - diabète sucré ou autres maladies métaboliques;
 - cancer, troubles liés à l'immunodépression (résultant d'une maladie sous-jacente, d'un traitement, ou des deux, par exemple la greffe d'un organe plein ou de cellules souches hématopoïétiques);
 - néphropathie;
 - anémie ou hémoglobinopathie;
 - troubles neurologiques ou du développement neurologique (ces troubles comprennent les troubles neuromusculaires, neurovasculaires, neurodégénératifs et du développement neurologique ainsi que les troubles convulsifs [et, pour les enfants, les convulsions fébriles et les retards de développement isolés], mais ils excluent les migraines et les troubles psychiatriques sans troubles neurologiques);
 - obésité morbide (personnes ayant un IMC de 40 kg/m² ou plus);
 - enfants et adolescents (de 6 mois à 18 ans) sous traitement pendant de longues périodes par de l'acide acétylsalicylique, en raison de la possibilité d'un risque accru de syndrome de Reye associé à la grippe;
- Toutes les personnes enceintes;
- Résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge;
- Personnes de 65 ans et plus;
- Autochtones.

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

- TS et autres PS dans des établissements et en milieux communautaires qui, par leurs activités, pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications.
- Contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes à risque élevé de complications liées à la grippe, que ces dernières aient été vaccinées ou non :
 - contacts familiaux de personnes à risque élevé;
 - contacts familiaux des nourrissons âgés de moins de 6 mois, qui sont à risque élevé de complications grippales, mais qui ne peuvent pas recevoir un vaccin antigrippal;
 - membres d'un ménage devant accueillir un nouveau-né durant la saison grippale.
- Personnes qui s'occupent régulièrement d'enfants de 0 à 59 mois, que ce soit à la maison ou à l'extérieur.
- Personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex., équipage de navire).

Autres

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

^a Voir Immunisation des personnes atteintes de maladies chroniques et Immunisation des sujets immunodéprimés dans la Partie 3 du GCI pour en savoir plus sur la vaccination des personnes atteintes de maladies chroniques.

3. Comment

Les risques et les avantages de la vaccination antigrippale devraient être abordés avant la vaccination, y compris les risques associés au fait de ne pas recevoir le vaccin.

Choix du vaccin antigrippal

Divers vaccins antigrippaux sont autorisés au Canada, dont certains le sont uniquement pour des groupes d'âge précis. Par conséquent, le choix du vaccin antigrippal s'est complexifié. Voir la [section II.5](#) pour connaître les recommandations concernant le choix du vaccin antigrippal par groupe d'âge.

Dose et voie d'administration

La dose et la voie d'administration varient selon le produit de vaccination antigrippale (voir la [section II.6](#) pour obtenir des précisions). Pour savoir quels vaccins sont recommandés dans les différents groupes d'âge, voir le Tableau 2.

- À l'exception du VII4-HD, on administre la plupart des VII sans adjuvant sous la forme d'une injection intramusculaire (IM) de 0,5 mL aux personnes de 6 mois et plus. Les VII suivants sont administrés sous la forme d'une injection IM de 0,5 mL, mais sont seulement autorisés dans les groupes plus âgés : Afluria^{MD} Tetra (5 ans et plus), Influvac^{MD} Tetra (3 ans et plus) et Flucelvax^{MD} Quad (2 ans et plus).
- Le VII4-HD (Fluzone^{MD} Haute dose Quadrivalent) est administré sous la forme d'une injection IM de 0,7 mL chez les adultes de 65 ans et plus.
- Le VII3 avec adjuvant MF59 (Fluad^{MD}) est administré sous la forme d'une injection IM de 0,5 mL chez les adultes de 65 ans et plus. Une formulation pédiatrique est aussi disponible (Fluad Pédiatrique^{MD}) : on l'administre sous la forme d'une injection IM de 0,25 mL aux enfants de 6 à 23 mois;
- On administre la dose du VAR4 (Supemtek^{MC}) sous la forme d'une injection IM de 0,5 mL aux adultes de 18 ans et plus.
- On administre la dose du VVAI (FluMist^{MD} Quadrivalent) sous la forme d'une injection de 0,2 mL par voie intranasale (0,1 mL dans chaque narine) aux personnes de 2 à 59 ans.

Calendrier

Le CCNI recommande ce qui suit :

- Les adultes et les enfants de 9 ans et plus devraient recevoir une dose de vaccin antigrippal chaque année;
- Les enfants de 6 mois à moins de 9 ans qui n'ont jamais été vaccinés contre la grippe saisonnière au cours d'une saison précédente devraient recevoir deux doses du vaccin au cours de la saison actuelle, à au moins 4 semaines d'intervalle. Les enfants de 6 mois à moins de 9 ans qui ont déjà reçu une dose complète ou plus du vaccin antigrippal saisonnier au cours de l'une des saisons précédentes devraient recevoir une dose par saison au cours des années suivantes.

Contre-indications

Pour tous les vaccins antigrippaux (VII, VAR4 et VVAI), le CCNI recommande de ne pas vacciner les personnes suivantes contre la grippe :

- Les personnes qui ont déjà eu une réaction anaphylactique à un vaccin antigrippal précis ou à l'un des composants d'un vaccin antigrippal précis, sauf les protéines d'œuf (voir la [section II.7](#) pour de plus amples renseignements);
 - Si l'on découvre qu'une personne manifeste une réaction anaphylactique à un composant d'un vaccin antigrippal, on peut envisager, en consultation avec un spécialiste en allergologie, l'administration d'un autre vaccin antigrippal qui ne contient pas le composant en question. Les personnes allergiques à des substances qui n'entrent pas dans la composition du vaccin antigrippal ne courent pas un plus grand risque d'allergie au vaccin antigrippal.
 - L'allergie aux œufs **n'est pas** une contre-indication à l'immunisation antigrippale, puisque le risque d'événements indésirables (ÉI) associés aux infimes quantités d'ovalbumine autorisées dans certains vaccins antigrippaux fabriqués avec des œufs est faible. Les personnes allergiques aux œufs peuvent recevoir la dose complète du vaccin antigrippal indiqué selon l'âge, dont le VVAI, sans subir au préalable de test cutané au vaccin, qu'elles aient déjà eu ou non une réaction allergique sévère aux œufs, et dans tout lieu où se fait habituellement la vaccination. Le VII4-cc et le VAR4 ne contiennent aucun ingrédient d'œuf (aucune ovalbumine).
 - Comme pour l'administration de tout vaccin, les vaccinateurs doivent être prêts et avoir en tout temps l'équipement nécessaire pour intervenir en cas d'urgence provoquée par l'administration du vaccin.
- Les personnes qui ont présenté un syndrome de Guillain-Barré (SGB) dans les 6 semaines suivant la vaccination (voir la [section II.7](#) ci-dessous pour de plus amples renseignements), à moins qu'une autre cause du SGB n'ait été établie.
 - Pour ces personnes, il faut soupeser le risque potentiel de récurrence d'un épisode de SGB associé à la vaccination antigrippale, le risque de SGB associé à l'infection grippale elle-même et les avantages de la vaccination antigrippale.

Pour ce qui est du VVAI, en plus des contre-indications susmentionnées, le CCNI recommande de ne pas vacciner les personnes suivantes :

- Les personnes immunodéprimées, à l'exception des enfants souffrant d'une infection stable au VIH, recevant un traitement antirétroviral (TAR) [parfois aussi appelé un traitement antiviral hautement actif (HAART)] et dont le système immunitaire fonctionne assez bien (voir la [section IV.2](#) pour en savoir plus);
 - Les affections immunitaires compromettantes peuvent être dues à une maladie sous-jacente, à un traitement ou aux deux;
- Les personnes atteintes d'asthme sévère (c.-à-d. celles qui reçoivent actuellement une glucocorticothérapie par voie orale ou de fortes doses de glucocorticoïdes par inhalation ou qui présentent une respiration sifflante active) ou celles ayant une respiration sifflante qui a nécessité une intervention médicale au cours des 7 jours précédant la date prévue d'immunisation, car elles courent un risque accru d'avoir une respiration sifflante après l'administration du VVAI;

- Le VVAI n'est pas contre-indiqué pour les personnes ayant des antécédents d'asthme stable ou de respiration sifflante récurrente non active.
- Les enfants de moins de 24 mois, en raison du risque accru de respiration sifflante après l'administration du VVAI;
- Les enfants et adolescents de 2 à 17 ans qui prennent actuellement de l'aspirine ou qui suivent un traitement avec de l'aspirine, en raison de l'association entre le syndrome de Reye et l'aspirine et les infections par le virus de la grippe de type sauvage;
- Les personnes enceintes, parce qu'il s'agit d'un vaccin à virus vivant atténué et qu'on ne dispose pas pour le moment de suffisamment de données quant à son innocuité;
 - Le VVAI n'est pas contre-indiqué chez les personnes allaitantes; toutefois, on ne dispose que de peu de données concernant son utilisation pour cette population.
- Attendre 48 heures avant d'administrer un VVAI après l'arrêt du traitement par des agents antiviraux utilisés contre la grippe (p. ex., l'oseltamivir et le zanamivir); attendre également 2 semaines après l'administration d'un VVAI avant d'administrer de tels antiviraux, à moins d'indication médicale contraire, afin qu'ils ne rendent pas inactifs les virus vaccinaux qui se répliquent.
 - Si ces antiviraux sont administrés pendant cette période (c.-à-d. entre 48 heures avant la vaccination à l'aide d'un VVAI et 2 semaines après la vaccination), il faut envisager une revaccination au moins 48 heures après l'arrêt du traitement antiviral, ou le VII peut être administré à tout moment.

Voir le chapitre Contenu des agents immunisants utilisés au Canada de la Partie 1 du GCI pour obtenir la liste de tous les vaccins offerts au Canada et des ingrédients qu'ils renferment, ainsi que le chapitre La sécurité des vaccins et pharmacovigilance : Guide canadien d'immunisation dans la Partie 2 du GCI pour des renseignements sur la prise en charge des ÉI, y compris l'anaphylaxie.

Précautions

Le CCNI recommande ce qui suit :

- L'administration du vaccin antigrippal devrait habituellement être retardée chez les personnes atteintes d'une maladie aiguë sévère jusqu'à ce que leurs symptômes se soient atténués;
 - Au cours d'une saison grippale habituelle, la présence d'une maladie aiguë mineure ou modérée, accompagnée ou non de fièvre, ne devrait pas entraîner le report de la vaccination. Pendant la pandémie de COVID-19, les vaccinateurs se référeront aux Lignes directrices sur l'administration de vaccins contre la grippe dans le contexte de la COVID-19 pour consulter les conseils modifiés de l'ASPC sur cette question.
- Si la personne est atteinte d'une importante congestion nasale pouvant empêcher le VVAI de se rendre à la muqueuse nasopharyngienne, il est possible d'administrer des VII ou de reporter l'administration du VVAI jusqu'à ce que la congestion se soit atténuée;
- Les personnes recevant un vaccin VVAI éviteront d'être en contact étroit avec des personnes présentant des troubles sévères liés à l'immunodépression (p. ex., receveurs

d'une greffe de moelle osseuse nécessitant l'isolement) pendant au moins 2 semaines suivant la vaccination, en raison du risque théorique de transmission du virus vaccinal et d'une infection;

- Les personnes vaccinées par un VVAI qui ont moins de 18 ans devraient éviter de consommer des produits contenant de l'aspirine pendant au moins 4 semaines après l'administration du vaccin.

Voir la [section II.7](#) pour des renseignements supplémentaires sur les précautions liées au vaccin antigrippal.

Administration concomitante d'autres vaccins

Le CCNI recommande ce qui suit :

- Le vaccin contre la COVID-19 peut être donné en même temps que l'administration d'un vaccin antigrippal (y compris tous les vaccins contre la grippe saisonnière ou le VVAI], ou en tout temps avant ou après, aux personnes de 12 ans et plus depuis septembre 2021. Voir le chapitre du Guide canadien d'immunisation (GCI) portant sur la COVID-19 pour obtenir les lignes directrices à jour du CCNI sur l'administration concomitante du vaccin antigrippal et du vaccin contre la COVID-19 au fur et à mesure qu'on ajoute des vaccins autorisés contre la COVID-19 et des groupes d'âge autorisés à les recevoir.
 - Il faut noter qu'on n'a mené aucune étude sur la coadministration du vaccin recombinant contre le zona (VRZ) et du vaccin antigrippal avec adjuvant ou à haute dose. On n'a découvert aucune interférence dans la réponse immunitaire ni aucun problème d'innocuité lorsqu'on administre le VRZ en même temps qu'une dose standard de vaccin sans adjuvant⁽⁴⁾.
- En cas d'injection simultanée de plusieurs vaccins par voie parentérale, les points d'injection ne doivent pas être les mêmes, et une aiguille et une seringue différentes pour chaque vaccin doivent être utilisées.

4. Pourquoi

- La vaccination est le moyen le plus efficace de prévenir la grippe et ses complications.
- Les personnes vaccinées, qui sont protégées contre la grippe, ne transmettent pas cette infection.
- Bien que la plupart des malades recouvrent complètement la santé au bout de 7 à 10 jours, la grippe peut avoir des maladies et/ou des complications sévères, dont l'hospitalisation et la mort.
- Une vaccination annuelle est requise parce que les souches spécifiques dans le vaccin sont révisées chaque année par l'OMS, et le vaccin est souvent reformulé pour offrir une meilleure protection contre les virus qui, selon les prévisions, circuleront au cours de l'année en question. La vaccination annuelle est également requise parce que la réponse immune du corps au vaccin antigrippal est transitoire et peut ne pas perdurer au-delà d'un an.

II.2 Épidémiologie

Description de la maladie

La grippe est une maladie respiratoire causée par les virus de la grippe A et B dans les humains et peut provoquer une maladie légère à sévère. Les cas de maladie sévère peuvent entraîner une hospitalisation, voire la mort. Certaines populations, comme les jeunes enfants, les personnes âgées et les personnes atteintes d'une affection chronique peuvent présenter un risque plus élevé de complications sévères de la grippe, telles que la pneumonie virale, la pneumonie bactérienne secondaire et l'aggravation des pathologies sous-jacentes.

Agent infectieux

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

Depuis le milieu des années 1980, les virus de la grippe de type B ont évolué en deux lignées antigéniquement distinctes, représentées par des virus analogues à B/Yamagata/16/88 et B/Victoria/2/87. Ces virus contribuent de façon variable à l'épidémiologie de la grippe chaque année. Partout dans le monde, la circulation de la grippe a atteint des niveaux historiquement bas depuis le début de la pandémie de COVID-19 et la mise en place de mesures de santé publique non pharmacologiques contre la COVID-19 au Canada. Il y a eu une quasi-absence de détection de souches de la lignée B/Yamagata à l'échelle mondiale⁽⁵⁾.

Au fil du temps, il se produit une variation antigénique (dérive antigénique) des souches à l'intérieur d'un sous-type de la grippe A ou d'une lignée B. Comme il est toujours possible qu'une dérive antigénique touche une ou plusieurs souches de virus grippal, il faut reformuler chaque année les vaccins antigrippaux saisonniers, et une ou plusieurs souches du vaccin changent la plupart des saisons.

Transmission

La grippe est principalement transmise par des aérosols et des gouttelettes répandues lorsqu'une personne tousse ou éternue, mais elle peut aussi être transmise par contact direct ou indirect avec des sécrétions respiratoires contaminées.

La période d'incubation de la grippe saisonnière est habituellement d'environ 2 jours, mais elle peut varier entre 1 et 4 jours⁽⁶⁾. Les adultes peuvent transmettre le virus de la grippe à d'autres personnes dès la journée précédant l'apparition des symptômes et jusqu'à 5 jours après le début des symptômes. Les enfants et les personnes immunodéprimées peuvent être contagieux plus longtemps.

Facteurs de risque

Les personnes présentant un risque élevé de complications liées à la grippe sont les adultes et les enfants atteints d'une affection chronique (voir la [Liste 1](#)), les résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins aux malades chroniques, les personnes de 65 ans et plus, les enfants de 0 à 59 mois, les personnes enceintes et les Autochtones.

Tendances saisonnières et temporelles

Au Canada, l'activité grippale est habituellement faible à la fin du printemps et en été, elle commence à augmenter à l'automne, pour atteindre son apogée au cours de l'hiver. Selon l'année, un ou plusieurs pics peuvent survenir dès l'automne et jusqu'au printemps. Au Canada, la saison de la grippe peut durer pendant plusieurs mois. En outre, plus d'une souche circule habituellement chaque saison.

Spectre de la maladie clinique

Les symptômes comprennent normalement l'apparition soudaine d'une fièvre, d'une toux et de douleurs musculaires. Les maux de tête, les frissons, la perte d'appétit, la fatigue et le mal de gorge sont d'autres symptômes fréquents. La grippe peut aussi provoquer des nausées, des vomissements et de la diarrhée, en particulier chez les enfants. La plupart des gens se rétablissent de la grippe en l'espace de 7 à 10 jours. Plus rarement, on a décrit une atteinte du système nerveux central, une myosite aiguë, une myocardite ou une péricardite. En outre, des complications comme la pneumonie, l'insuffisance respiratoire, les complications cardiovasculaires ou l'aggravation de troubles médicaux chroniques sous-jacents peuvent survenir.

Incidence de la maladie

À l'échelle mondiale

À l'échelle mondiale, les épidémies annuelles ont pour résultat environ un milliard de cas de grippe, de 3 à 5 millions de cas de maladie sévère et de 290 000 à 650 000 décès. Avant la pandémie de COVID-19, on estimait que le taux d'attaque annuel mondial était de 5 à 10 % chez les adultes et de 20 à 30 % chez les enfants⁽¹⁾. Pour tout renseignement actuel sur l'activité grippale à l'échelle internationale, voir le [site Web du programme mondial de lutte contre la grippe de l'OMS](#).

À l'échelle nationale

La grippe et la pneumonie font partie des 10 principales causes de décès au Canada⁽⁷⁾. Le programme canadien Surveillance de l'influenza est le système qui assure le suivi continu de la diffusion de la grippe et du syndrome grippal (SG) tout au long de l'année. Au cours des cinq saisons avant la pandémie de COVID-19 (les saisons 2014-2015 à 2018-2019), on a signalé, en moyenne, 40 000 cas de grippe confirmés en laboratoire chaque année. Bien que le fardeau de la grippe puisse varier d'une année sur l'autre, il est estimé que dans une année donnée, il y a en moyenne 12 200 hospitalisations et environ 3 500 décès attribuables à la grippe^(8,9). Il est possible d'obtenir des renseignements à jour sur l'activité grippale sur le site Web du programme [Surveillance ÉpiGrippe](#).

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

II.3 Vaccins autorisés au Canada

Cette section décrit les produits de vaccin antigrippal autorisés au Canada pour la saison 2022-2023. Tous ces vaccins ont été autorisés par Santé Canada (SC). Cependant, ce ne sont pas tous les produits dont l'utilisation a été autorisée qui sont nécessairement disponibles sur le marché. Les fabricants de vaccin déterminent s'ils rendront une partie ou l'ensemble de leurs produits disponibles sur un marché donné. Ce sont ensuite les régies de la santé provinciales/territoriales qui décident, parmi les produits autorisés et disponibles, lesquels seront administrés dans le cadre de leurs programmes publics d'immunisation respectifs et selon les groupes de la population visés.

La sélection des souches incluses dans le vaccin annuel se fait à partir des caractéristiques antigéniques des souches de virus en circulation. Le choix des vaccins par l'OMS a généralement lieu plus de 6 mois avant le début de la saison grippale, afin de laisser aux fabricants le temps de produire la quantité requise. Tous les fabricants qui distribuent leurs produits au Canada confirment à SC que les vaccins qui y seront commercialisés pour la prochaine saison grippale contiennent les souches antigéniques recommandées par l'OMS pour l'hémisphère Nord. Ils peuvent utiliser des souches antigéniquement équivalentes à cause de leurs propriétés de croissance. Les souches recommandées pour les produits à base d'œufs peuvent différer quelque peu des souches choisies pour les produits issus de cultures cellulaires afin de tenir compte des différences entre les plateformes de production.

Trois catégories de vaccin antigrippal sont autorisées au Canada : VII, VAR et VVAI. Les vaccins trivalents (trois souches) contiennent une souche de la grippe A(H1N1), une souche de la grippe A(H3N2) et une souche de la grippe B d'une des deux lignées. Les vaccins quadrivalents (quatre souches) contiennent la même formulation que le vaccin trivalent, en plus d'une souche de la grippe B de l'autre lignée. La plupart des vaccins antigrippaux actuellement autorisés au Canada sont fabriqués à partir de virus de la grippe cultivés dans des œufs de poule. Il y a toutefois deux exceptions. Les virus de la grippe utilisés pour produire le vaccin se propagent dans une lignée cellulaire mammalienne (cellules du rein de chien Madin-Darby), alors que la technologie utilisée pour le vaccin Supemtek^{MC} utilise des HA recombinantes produites dans une lignée cellulaire d'insectes exclusive à l'aide d'un vecteur par baculovirus pour l'expression protéinique.

Le sommaire des caractéristiques des vaccins antigrippaux disponibles au Canada pour la saison grippale 2022-2023 se trouve à l'[Annexe A](#). Pour des renseignements thérapeutiques complets, voir les monographies de produit accessibles à partir de la [Base de données sur les produits pharmaceutiques](#) de SC.

Vaccin inactivé contre l'influenza (VII)

Les VII actuellement autorisés au Canada sont un mélange de vaccins à virions fragmentés et de vaccins sous-unitaires. Dans le cas des vaccins à virions fragmentés, le virus a été fragmenté au moyen d'un détergent. Quant aux vaccins sous-unitaires, l'HA et la NA ont été purifiées davantage par l'élimination d'autres composantes virales. Tous les VII actuellement offerts au Canada sont produits dans des œufs, à l'exception du vaccin Flucelvax^{MD} Quad (VII4-cc), qui est un vaccin antigrippal quadrivalent sous-unitaire inactivé à dose standard à base de culture cellulaire mammalienne, qui est préparé à partir de virus propagés dans des lignées cellulaires mammaliennes (lignées cellulaires exclusives 33016-PF du rein de chien Madin-Darby [MDCK]) qui ont été adaptés pour croître librement en suspension dans un milieu de culture. La production du VII4-cc ne dépend pas de l'approvisionnement en œufs, car elle ne nécessite pas de virus vaccinaux candidats cultivés dans des œufs.

Les VII offerts au Canada se présentent sous la forme d'une formulation à dose standard ou d'une formulation conçue pour renforcer la réponse immunitaire dans des groupes d'âge particuliers, grâce à l'utilisation d'une dose plus élevée d'antigène de l'HA ou à l'inclusion d'un adjuvant. Voir le chapitre Immunologie et vaccinologie de base de la Partie 1 du GCI pour de plus amples renseignements sur les vaccins inactivés.

Les VII à dose standard sont offerts au Canada en formulations quadrivalentes (VII4-SD : Afluria^{MD} Tetra, Flulaval^{MD} Tetra, Fluzone^{MD} Quadrivalent et Influvac^{MD} Tetra; VII4-cc : Flucelvax^{MD} Quad). Ces vaccins sont sans adjuvant, contiennent une dose standard d'antigène (15 µg d'HA par souche) et sont administrés en dose de 0,5 mL par voie IM. Le vaccin Influvac^{MD} Tetra peut être administré par voie IM ou par injection sous-cutanée profonde.

Les VII avec adjuvant (VII-Adj) actuellement autorisés au Canada sont des VII sous-unitaires trivalents qui renferment l'adjuvant MF59, une émulsion de type huile dans eau composée de squalène (phase huileuse), stabilisé par des agents de surface, le polysorbate 80 et le trioléate de sorbitan, dans un tampon de citrate. Le VII-Adj contient 7,5 µg d'HA par souche et est administré en dose de 0,25 mL par voie IM dans le cas des enfants de 6 à 23 mois (Fluad Pédiatrique^{MD}); pour les adultes de 65 ans et plus (Fluad^{MD}), il contient 15 µg d'HA par souche et est administré en dose de 0,5 mL par voie IM. Les autres VII ne contiennent pas d'adjuvant.

Il existe une VII à haute dose (VII-HD) dont l'utilisation est actuellement autorisée au Canada ; un VII quadrivalent sans adjuvant, à virion fragmenté, qui contient 60 µg d'HA par souche et qui est administré en dose de 0,7 mL par injection IM (Fluzone^{MD} Haute dose Quadrivalent).

Vaccin antigrippal recombinant (VAR)

Il y a actuellement un seul VAR autorisé au Canada : Supemtek^{MC} (VAR4), un vaccin antigrippal saisonnier quadrivalent, sans adjuvant et avec expression par baculovirus qui contient 45 µg d'HA par souche. Il est administré en dose de 0,5 mL par voie IM, chez les adultes de 18 ans et plus. Le VAR contient des HA recombinantes produites dans une lignée cellulaire d'insectes au moyen de séquences génétiques tirées de virus de la grippe dérivés des cellules. La production du VAR ne dépend pas de l'approvisionnement en œufs, car elle ne nécessite pas de virus vaccinaux candidats cultivés dans des œufs.

Vaccin vivant atténué contre l'influenza (VVAI)

Le VVAI est administré par vaporisation intranasale. Les virus de la grippe contenus dans le VVAI sont atténués pour qu'ils ne causent pas la grippe, et ils sont adaptés au froid et thermosensibles, de sorte qu'ils se répliquent dans la muqueuse nasale plutôt que dans les voies respiratoires inférieures. Le VVAI contient des quantités normalisées d'unités de foyers fluorescents (UFF) de virus de la grippe vivants atténués et réassortis et est administré en dose de 0,2 mL (0,1 mL dans chaque narine).

Un produit quadrivalent (VVAI4; FluMist^{MD} Quadrivalent) est autorisé au Canada pour les enfants et adolescents de 2 à 17 ans et les adultes de 18 à 59 ans. La formulation trivalente (VVAI3) n'est plus offerte au Canada.

II.4 Efficacité potentielle, efficacité réelle et immunogénicité

Efficacité potentielle et efficacité réelle

Le vaccin antigrippal s'est avéré efficace dans le cadre d'essais cliniques contrôlés randomisés pour prévenir l'infection et la maladie grippale. Cependant, l'ER du vaccin – son rendement dans des milieux représentant mieux la pratique des soins de santé habituelle – peut varier d'une saison à l'autre et selon le type et le sous-type de souche du vaccin antigrippal. L'ER du vaccin antigrippal dépend de la mesure dans laquelle les souches du vaccin concordent avec les virus de la grippe qui circulent, le type et le sous-type des virus qui circulent, ainsi que la santé et l'âge de la personne vaccinée. Même lorsque la concordance est moins qu'idéale ou que l'ER est moindre contre une souche donnée, la possibilité d'une moindre ER du vaccin ne devrait pas empêcher la vaccination, particulièrement pour les personnes présentant un risque élevé de complications liées à la grippe ou d'être hospitalisées, puisque les personnes vaccinées sont tout de même plus susceptibles d'être protégées que les personnes qui ne reçoivent pas le vaccin.

Immunogénicité

La production d'anticorps après la vaccination dépend de plusieurs facteurs, notamment l'âge du sujet vacciné, son exposition antérieure et subséquente aux antigènes et la présence d'un déficit immunitaire. Les titres d'anticorps humoraux, qui sont corrélés avec la protection vaccinale contre l'infection de la grippe, sont généralement atteints dans les 2 semaines suivant la vaccination, bien qu'une certaine protection puisse être acquise plus tôt.

II.5 Choix du vaccin antigrippal saisonnier

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

Compte tenu de la disponibilité des vaccins antigrippaux conçus pour améliorer l'immunogénicité chez des groupes d'âge précis, le choix d'un vaccin n'est plus chose simple.

Choix du vaccin antigrippal par groupe d'âge

Recommandations relatives au processus décisionnel à l'échelle individuelle

- Le CCNI recommande le vaccin antigrippal pour toute personne de 6 mois et plus pour qui il n'existe aucune contre-indication à l'administration du vaccin. Les types de vaccins antigrippaux actuellement autorisés au Canada recommandés selon l'âge sont présentés dans le [Tableau 2](#).

Recommandations relatives au processus décisionnel à l'échelle des programmes de santé publique

- De l'avis du CCNI, l'administration de tout type de vaccin antigrippal approprié selon l'âge aux personnes pour qui il n'existe aucune contre-indication à l'administration du vaccin peut être considérée. Les types de vaccins antigrippaux actuellement autorisés au Canada recommandés selon l'âge sont présentés dans le [Tableau 2](#).

Tableau 2 : Recommandations concernant le choix du vaccin antigrippal pour le processus décisionnel à l'échelle individuelle et des programmes de santé publique, par groupe d'âge

| Groupe d'âge | Types de vaccins autorisés | Recommandations concernant le choix du vaccin antigrippal |
|-------------------------|--|---|
| 6 à 23 mois | <ul style="list-style-type: none"> • VII3-SD^a • VII3-Adj • VII4-SD | <ul style="list-style-type: none"> • Administrer un vaccin antigrippal quadrivalent autorisé pour ce groupe d'âge aux nourrissons et aux jeunes enfants pour qui il n'est pas contre-indiqué, compte tenu du fardeau du virus de la grippe B dans ce groupe d'âge et de la possibilité de non-concordance entre la souche prédominante du virus de la grippe B en circulation et la souche d'un vaccin trivalent. • En l'absence d'un vaccin quadrivalent, l'un ou l'autre des vaccins trivalents homologués pour ce groupe d'âge doit être utilisé. |
| 2 à 17 ans ^b | <ul style="list-style-type: none"> • VII3-SD^a • VII4-SD • VII4-cc • VVAI4 | <ul style="list-style-type: none"> • Administrer un vaccin antigrippal quadrivalent (VII4-SD, un VVAI4 ou un VII4-cc) approprié selon l'âge pour les enfants et adolescents ne présentant pas de contre-indications ou de précautions (voir le texte ci-après qui s'applique au VVAI), y compris ceux atteints d'une affection chronique, compte tenu du fardeau du virus de la grippe B dans ce groupe d'âge et de la possibilité de non-concordance entre la souche prédominante du virus de la grippe B en circulation et la souche d'un vaccin trivalent. • Le VVAI4 peut être administré aux enfants et adolescents : <ul style="list-style-type: none"> - atteints d'une forme d'asthme non sévère et stable; - atteints de fibrose kystique qui ne sont pas traités par des médicaments immunosuppresseurs, tels des corticostéroïdes à action générale à long terme; - ayant une infection stable au VIH, recevant présentement un TAR (ou HAART) et dont le système immunitaire fonctionne assez bien. • Ne pas administrer le VVAI aux enfants ni aux adolescents pour qui il est contre-indiqué ou pour qui il y a des mises en garde ou des précautions, par exemple : <ul style="list-style-type: none"> - les sujets atteints d'asthme sévère (cet état concerne des sujets qui reçoivent actuellement une glucocorticothérapie orale ou des doses élevées de glucocorticoïdes en inhalation ou qui présentent une respiration sifflante active); - les sujets ayant une respiration sifflante qui a nécessité une intervention médicale au cours des 7 jours précédant la vaccination; - les sujets qui prennent actuellement de l'aspirine ou qui suivent un traitement avec de l'aspirine; - les sujets immunodéprimés, à l'exception de ceux ayant une infection stable au VIH, c.-à-d. s'ils reçoivent un HAART (pendant au moins 4 mois) et que leur système immunitaire fonctionne assez bien. - une grossesse. <ul style="list-style-type: none"> • En cas de grossesse, le VII4-SD ou le VII4-cc doit être utilisé à la place. • Si le VII4-SD, le VII4-cc ou le VVAI4 ne sont pas disponibles, utiliser le VII3-SD. |
| 18 à 59 ans | <ul style="list-style-type: none"> • VII3-SD^a • VII4-SD • VII4-cc • VAR4 • VVAI4 | <ul style="list-style-type: none"> • L'un ou l'autre vaccin antigrippal autorisé pour ce groupe d'âge devrait être utilisé chez les adultes de 18 à 59 ans ne présentant pas de contre-indications ou ne nécessitant pas de précautions, tout en gardant à l'esprit les exceptions et les facteurs à considérer suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Certaines données probantes semblent indiquer que le VII peut être plus efficace que le VVAI chez les adultes en bonne santé; • Le VVAI n'est pas recommandé pour : <ul style="list-style-type: none"> - les personnes enceintes; |

| Groupe d'âge | Types de vaccins autorisés | Recommandations concernant le choix du vaccin antigrippal | |
|-----------------------------|--|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - les adultes atteints d'une affection chronique figurant dans la <u>Liste 1</u>, y compris un déficit immunitaire; - les travailleurs de la santé. | |
| 60 à 64 ans | <ul style="list-style-type: none"> • VII3-SD^a • VII4-SD • VII4-cc • VAR4 | <ul style="list-style-type: none"> • N'importe lequel des vaccins antigrippaux disponibles autorisés pour ce groupe d'âge devrait être utilisé chez les adultes de 60 à 64 ans ne présentant pas de contre-indications. | |
| 65 ans et plus ^c | <ul style="list-style-type: none"> • VII3-SD^a • VII3-Adj • VII4-SD • VII4-HD^d • VII4-cc • VAR4 | Processus décisionnel à l'échelle individuelle | Processus décisionnel à l'échelle des programmes de santé publique |
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Le VII-HD devrait être utilisé plutôt que le VII-SD, compte tenu du fardeau de la maladie associée à la grippe A(H3N2) et des données probantes suffisantes à l'appui d'une meilleure protection du VII3-HD par rapport au VII3-SD chez les adultes de 65 ans et plus. <ul style="list-style-type: none"> - À part une recommandation d'utiliser la formulation VII-HD plutôt que VII-SD, le CCNI n'a pas fait de recommandations comparatives à l'échelle individuelle sur l'utilisation des autres vaccins offerts dans ce groupe d'âge. À défaut d'un de ces produits, administrer l'un des vaccins antigrippaux disponibles appropriés selon l'âge. | <ul style="list-style-type: none"> • N'importe lequel des vaccins antigrippaux disponibles pour ce groupe d'âge devrait être utilisé. <ul style="list-style-type: none"> - Les données probantes sur le rapport coût/efficacité différentiel des vaccins sont insuffisantes (les évaluations de rentabilité n'ont pas été effectuées par le CCNI) pour formuler des recommandations comparatives à l'échelle des programmes de santé publique sur l'utilisation des vaccins offerts. |

Abréviations : TAR : traitement antirétroviral; HAART : traitement antirétroviral hautement actif; VII : vaccin inactivé contre l'influenza; VII3-Adj : vaccin trivalent inactivé contre l'influenza avec adjuvant; VII3-SD : vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à dose standard; VII4-cc : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza issu de cultures cellulaires mammaliennes; VAR4 : vaccin antigrippal recombinant quadrivalent; VII4-HD : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à haute dose; VII4-SD : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à dose standard; VVAI : vaccin vivant atténué contre l'influenza; VVAI4 : vaccin quadrivalent vivant atténué contre l'influenza.

^a Les préparations VII3-SD ne seront pas offertes au Canada pendant la saison grippale de 2022-2023.

^b Voir le Tableau 4 pour obtenir un sommaire des caractéristiques du VVAI par comparaison au VII chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans.

^c Voir le Tableau 5 pour obtenir une comparaison des caractéristiques des types de vaccins antigrippaux offerts pour les adultes de 65 ans et plus.

^d VII3-HD ne sera pas autorisé ni offert au Canada pendant la saison grippale de 2022-2023.

II.6 Administration des vaccins

Dose, voie d'administration et calendrier

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

Dans le cas des vaccins antigrippaux administrés par voie IM, la partie antéro-latérale de la cuisse est le point d'injection recommandé chez les nourrissons de 6 à 12 mois. On peut administrer le vaccin dans la partie antéro-latérale de la cuisse ou le muscle deltoïde chez les enfants plus âgés. On recommande le muscle deltoïde du bras chez les adolescents et les adultes. Pour de plus amples renseignements, voir les Méthodes d'administration des vaccins dans la Partie 1 du GCI.

Tableau 3 : Posologie et voie d'administration recommandées, selon l'âge, pour les types de vaccins antigrippaux autorisés pour la saison 2022-2023

| Groupe d'âge | Type de vaccin antigrippal (voie d'administration) | | | | | | Nombre de doses requises |
|----------------|--|---------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| | VII3-SD ^a ou VII4-SD ^b (IM) | VII4-cc ^c (IM) | VII3-Adj ^d (IM) | VII4-HD ^e (IM) | VAR4 ^f (IM) | VVAI4 ^g (intranasal) | |
| 6 à 23 mois | 0,5 mL ^h | - | 0,25 mL | - | - | - | 1 ou 2 ⁱ |
| 2 à 8 ans | 0,5 mL | 0,5 mL | - | - | - | 0,2 mL (0,1 mL par narine) | 1 ou 2 ⁱ |
| 9 à 17 ans | 0,5 mL | 0,5 mL | - | - | - | 0,2 mL (0,1 mL par narine) | 1 |
| 18 à 59 ans | 0,5 mL | 0,5 mL | - | - | 0,5 mL | 0,2 mL (0,1 mL par narine) | 1 |
| 60 à 64 ans | 0,5 mL | 0,5 mL | - | - | 0,5 mL | - | 1 |
| 65 ans et plus | 0,5 mL | 0,5 mL | 0,5 mL | 0,7 mL | 0,5 mL | - | 1 |

Abréviations : VAR4 : vaccin antigrippal recombinant quadrivalent; VII3-Adj : vaccin trivalent à haute dose; VII4-cc : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza issu de cultures cellulaires mammaliennes; VII4-HD : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à haute dose; VII3-SD : vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à dose standard; VII4-SD : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à dose standard; IM : intramusculaire; VVAI4 : vaccin quadrivalent vivant atténué contre l'influenza.

^a Les préparations VII3-SD (Agriflu^{MD} [6 mois et plus] et Influvac^{MD} [3 ans et plus]) sont autorisées mais elles ne seront pas disponibles au Canada pendant la saison grippale de 2022-2023.

^b Afluria^{MD} Tetra (5 ans et plus), Flulaval^{MD} Tetra (6 mois et plus), Fluzone^{MD} Quadrivalent (6 mois et plus), Influvac^{MD} Tetra (3 ans et plus).

^c Flucelvax^{MD} Quad (2 ans et plus).

^d Fluad Pédiatrique^{MD} (6 à 23 mois) ou Fluad^{MD} (65 ans et plus).

^e Fluzone^{MD} Haute dose Quadrivalent (65 ans et plus).

^f Supemtek^{MC} (18 ans et plus)

^g FluMist^{MD} Quadrivalent (2 à 59 ans).

^h Des données semblent indiquer une amélioration modérée de la réponse immunitaire chez les nourrissons, sans qu'il y ait augmentation de la réactogénicité, après l'administration de doses complètes (0,5 mL) de vaccin inactivé contre l'influenza sans adjuvant^(10,11). Cette amélioration modérée de la réponse anticorps, sans augmentation de la réactogénicité, est la raison qui justifie l'administration d'une dose complète du vaccin inactivé sans adjuvant chez les sujets de tous âges. Pour plus de renseignements, voir la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012.

ⁱ Les enfants âgés de 6 mois à moins de 9 ans qui n'ont jamais été vaccinés contre la grippe saisonnière doivent recevoir deux doses du vaccin, à au moins 4 semaines d'intervalle. Les enfants âgés de 6 mois à moins de 9 ans qui ont déjà reçu, comme il se doit, une dose complète ou plus du vaccin antigrippal saisonnier dans le passé devraient recevoir une dose par saison, au cours des années suivantes.

Doses de rappel et revaccination

Il n'est pas requis d'administrer des doses de rappel au cours d'une même saison grippale. Toutefois, les enfants de 6 mois à moins de 9 ans qui n'ont jamais été vaccinés contre la grippe saisonnière doivent recevoir deux doses du vaccin antigrippal, à au moins 4 semaines d'intervalle (voir le Tableau 3). On recommande une seule dose de vaccin par saison pour les autres sujets.

L'administration aux adultes plus âgés de deux doses de vaccin contre la grippe saisonnière, plutôt qu'une seule, ne semble pas améliorer leur réponse immunitaire⁽¹²⁾.

Dépistage sérologique

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

Conditions d'entreposage

Le vaccin antigrippal doit être conservé à une température de +2 °C à +8 °C et ne pas congeler. Voir chacune des monographies de produit pour plus de détails. Voir le chapitre Manipulation et entreposage des agents immunisants de la Partie 1 du GCI pour plus de renseignements.

Administration concomitante d'autres vaccins

Tous les vaccins antigrippaux saisonniers, y compris le VVAI, peuvent être administrés en même temps que d'autres vaccins (vivants ou inactivés), dont les vaccins contre la COVID-19, ou à tout moment avant ou après, chez les personnes de 12 ans et plus depuis septembre 2021. Voir le GCI et les dernières orientations du CCNI sur les vaccins COVID-19 pour toute directive émergente concernant l'administration concomitante avec les vaccins COVID-19, à mesure que de nouveaux produits apparaissent ou qu'advient un élargissement des indications relatives à l'âge.

En théorie, l'administration séquentielle de deux vaccins vivants à moins de 4 semaines d'intervalle pourrait réduire l'efficacité du second vaccin. Des études menées ne montrent aucun risque d'interférence lorsque le VVAI3 est administré en association avec le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO); le vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle; ou les vaccins antipoliomyélitiques vivants oraux⁽¹³⁻¹⁵⁾. Aucune étude n'a été menée pour examiner le risque d'interférence entre le VVAI et d'autres vaccins vivants en cas d'administration concomitante, ou portant sur l'efficacité du VVAI administré avant ou après d'autres vaccins vivants. Des renseignements supplémentaires concernant l'administration simultanée avec d'autres vaccins sont présentés à la section IV.5 de cette déclaration.

Étant donné le manque de données sur l'interférence immunitaire et selon les experts, le CCNI recommande que le VVAI soit administré en même temps que d'autres vaccins vivants atténués ou des vaccins inactivés, ou en tout temps avant ou après. Cependant, certains vaccinoteurs peuvent décider de continuer d'administrer le VVAI à au moins 4 semaines d'intervalle, conscients de la possibilité théorique d'une interférence immunitaire, même si le CCNI ne croit pas cette précaution nécessaire pour le VVAI. On peut surmonter cette préoccupation en administrant un VII. Il est à noter que les règles concernant le moment de l'administration de deux vaccins vivants par voie parentérale (p. ex., vaccin RRO et vaccin antivaricelleux) continuent à s'appliquer. Pour de plus amples renseignements sur les règles concernant le moment de l'administration des vaccins, voir le Calendrier d'administration des vaccins dans la Partie 1 du GCI.

Lorsqu'il faut faire plusieurs injections au cours d'une même consultation, il est préférable de changer de membre pour l'injection de chaque vaccin. Si cela n'est pas possible, les injections administrées dans un même membre doivent être séparées d'une distance d'au moins 2,5 cm (1 pouce). Également, utiliser une nouvelle aiguille et seringue pour chaque injection.

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

Administration concomitante d'autres vaccins avec adjuvant

Les données sont limitées concernant l'administration concomitante de vaccins avec adjuvant et d'autres vaccins avec ou sans adjuvant.

Le VRZ est un exemple d'un vaccin recombinant sous-unitaire avec adjuvant contre le zona (Shingrix^{MD}, GlaxoSmithKline) autorisé au Canada chez les adultes de 50 ans et plus. On observe donc un recoupement entre les catégories d'âges cibles pour le vaccin contre le zona et le vaccin antigrippal. Son innocuité et son efficacité ont été démontrées lorsqu'on l'administre simultanément avec des doses normales de vaccin antigrippal sans adjuvant⁽⁴⁾. On n'a cependant mené aucune étude sur l'administration simultanée du VRZ avec un vaccin avec adjuvant ou à haute dose⁽¹⁶⁾. Il faut noter que le VRZ et le VII-Adj, qui sont autorisés au Canada, contiennent respectivement les adjuvants AS01_B et MF59. On ignore comment ces adjuvants risquent d'interagir lorsqu'on administre simultanément le VRZ et le VII-Adj. Certains PS pourraient préférer utiliser un vaccin antigrippal sans adjuvant dans cette situation.

Le CCNI continuera d'examiner les données probantes et de mettre à jour les lignes directrices en conséquence.

II.7 Innocuité et événements indésirables du vaccin

La surveillance postcommercialisation des vaccins antigrippaux au Canada a montré que les vaccins contre la grippe saisonnière possèdent un profil sûr et stable. En plus de mener une routine de surveillance, l'ASPC et le Groupe de travail sur la vaccinovigilance fédéral-provincial/territorial du Comité canadien sur l'immunisation mènent chaque année, à l'occasion des campagnes de vaccination antigrippale, une surveillance hebdomadaire rapide des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) pour les vaccins antigrippaux courants, afin de détecter rapidement les problèmes d'innocuité. Voir la page Web du [Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation](#) (SCSESSI) pour en savoir plus sur la surveillance postcommercialisation et les ESSI (événements indésirables). De plus, le réseau national canadien d'évaluation de la sécurité des vaccins (CANVAS), un réseau de sites à l'échelle du Canada pour la surveillance active de la sécurité des vaccins, recueille et analyse des renseignements sur les effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) après la vaccination antigrippale afin de fournir de l'information sur la sécurité des vaccins antigrippaux aux autorités sanitaires publiques pendant les semaines principales de la campagne annuelle de vaccination antigrippale.

Tous les vaccins antigrippaux actuellement sur le marché au Canada sont jugés sûrs pour les personnes allergiques au latex. Les formulations de VII en fioles multidoses dont l'utilisation est autorisée au Canada contiennent d'infimes quantités de thimérosal, utilisé comme agent de conservation^(17, 18) afin de préserver la stérilité du produit. De vastes études de cohortes faites à partir de bases de données sur la santé n'ont établi aucune corrélation entre l'administration durant l'enfance de vaccins contenant du thimérosal et la manifestation d'effets neurodéveloppementaux, y compris les troubles du spectre de l'autisme⁽¹⁹⁾. Toutes les formulations à dose unique du VII, du VAR et du VVAI sont exemptes de thimérosal. Voir la Partie 2, [La sécurité des vaccins et pharmacovigilance](#), du GCI pour plus de renseignements.

Événements indésirables les plus fréquents

L'injection IM de vaccins antigrippaux cause des réactions au point d'injection fréquentes, mais celles-ci sont généralement classées comme bénignes et transitoires. Un VII3-Adj a tendance à causer des réactions au point d'injection plus fréquentes que les VII3 sans adjuvant, mais ces réactions sont également bénignes, de façon générale, et elles se résorbent de manière spontanée en quelques jours. Le VII-HD a tendance à entraîner des taux plus élevés de réactions systémiques que le VII-SD, mais la plupart de ces réactions sont bénignes et de courte durée. Les vaccins recombinants semblent avoir un profil d'innocuité similaire au VII. Les ÉI qu'éprouvent le plus souvent les personnes ayant reçu le VVAI3 sont la congestion et l'écoulement nasaux, lesquels sont également attendus avec la préparation quadrivalente. Pour des renseignements supplémentaires, voir les sous-sections pertinentes de la [section IV](#).

Événements indésirables moins courants et plus graves ou sévères

Les événements indésirables sévères (ÉIS) sont rares après l'immunisation avec un vaccin antigrippal et, dans la plupart des cas, les données sont insuffisantes pour établir un lien de causalité. Les réactions allergiques au vaccin antigrippal sont rares et résultent d'une hypersensibilité à certains composants du vaccin ou de son contenant. Voir la [section IV.5](#) ci-après pour de plus amples renseignements.

Autres événements indésirables et affections signalées

Syndrome de Guillain-Barré

Des études semblent indiquer que le risque absolu d'être atteint du SGB durant la période qui suit la vaccination antigrippale saisonnière et contre la grippe A(H1N1)pdm09 est d'environ un cas de plus pour un million de vaccinations^(20, 21) et que le risque de contracter ce syndrome en raison de la grippe (environ 17 cas pour un million de consultations médicales pour la grippe, variable substitutive pour la grippe) est plus élevé que le risque de le contracter en raison de la vaccination antigrippale⁽²¹⁾.

Même si les données probantes sur la vaccination antigrippale et le SGB ne sont pas suffisantes pour confirmer ou infirmer l'existence d'une relation causale entre le SGB chez les adultes et la vaccination antigrippale saisonnière, il semble prudent pour le moment d'éviter de vacciner contre la grippe les personnes qui ont déjà contracté le SGB, sans autre étiologie connue, dans les 6 semaines suivant une vaccination antigrippale antérieure. Cependant, il faut soupeser le risque potentiel de récurrence du SGB associé à la vaccination antigrippale, le risque de SGB associé à l'infection grippale elle-même et les avantages de la vaccination antigrippale.

Syndrome oculo-respiratoire

Durant la saison grippale 2000-2001, on a observé des cas de syndrome oculo-respiratoire (SOR), la présence d'une rougeur oculaire bilatérale, accompagnée d'un ou de plusieurs symptômes respiratoires (toux, respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer ou à avaler, voix rauque ou mal de gorge), qui débute dans les 24 heures suivant la vaccination, avec ou sans œdème facial⁽²²⁾. Beaucoup moins de cas ont été signalés chaque année au SCSESSI depuis lors⁽²³⁾. Le SOR n'est pas considéré comme une réaction allergique. Les personnes vaccinées qui subissent une apparition ou une récurrence du SOR n'en connaîtront pas nécessairement d'autres épisodes lors d'une vaccination ultérieure.

Les personnes atteintes du SOR, mais qui ne présentent pas de symptômes des voies respiratoires inférieures peuvent être revaccinées sans danger avec le vaccin antigrippal. Les

personnes atteintes du SOR qui présentent des symptômes des voies respiratoires inférieures devraient être examinées par un spécialiste. Les professionnels de la santé qui ne sont pas certains si une personne a présenté antérieurement le SOR par opposition à une réaction immunitaire d'hypersensibilité à médiation immunoglobuline E (IgE) devraient demander un avis. Rien n'indique dans les données sur les ÉI importants sur le plan clinique qu'il faille accorder la préférence à un vaccin plutôt qu'à un autre lorsqu'on revaccine une personne qui a déjà présenté un SOR.

Réactions allergiques à des doses précédentes du vaccin

Il faudrait demander à un expert d'évaluer les risques et les avantages de la vaccination dans le cas des personnes qui ont déjà manifesté des symptômes sévères des voies respiratoires inférieures (respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer) dans les 24 heures suivant la vaccination antigrippale, une réaction allergique importante apparente au vaccin ou tout autre symptôme qui pourrait indiquer une réaction allergique sévère (p. ex., constriction de la gorge, dysphagie) suscitant des craintes quant aux dangers d'une revaccination. Ces conseils peuvent être fournis par des experts en maladies infectieuses, en allergologie et en immunologie ou en santé publique, qu'on peut trouver dans différents milieux de la santé, y compris dans le Réseau de cliniques de vaccination spéciales.

Étant donné la morbidité et la mortalité considérables associées à la grippe, et la rareté d'une véritable allergie aux vaccins, un diagnostic d'allergie au vaccin antigrippal ne devrait être établi qu'après confirmation, ce qui pourrait nécessiter la consultation d'un spécialiste en allergologie ou immunologie.

Interactions médicamenteuses

Bien que le vaccin antigrippal puisse inhiber la clairance de la warfarine et de la théophylline, des études cliniques n'ont pas révélé l'existence d'un quelconque ÉI attribuable à ces médicaments chez les personnes ayant reçu le vaccin antigrippal. En plus de leur action thérapeutique de réduction du taux de cholestérol, les statines ont des effets sur le système immunitaire. Deux études publiées ont révélé que les adultes prenant régulièrement des statines (ayant au moins 65 ans⁽²⁴⁾ dans une étude et 45 ans et plus dans l'autre⁽²⁵⁾) présentaient une réponse immunitaire sous-optimale au vaccin antigrippal, mesurée par une réduction de la moyenne géométrique des titres (MGT)⁽²⁴⁾ ou de l'ER du vaccin contre les maladies respiratoires aiguës ayant nécessité une intervention médicale⁽²⁵⁾. Les statines sont largement utilisées dans les mêmes groupes d'adultes qui sont également à risque de complications et d'hospitalisations liées à la grippe. Par conséquent, si ces résultats préliminaires étaient confirmés par des études futures, la prise de statine en concomitance chez les adultes pourrait avoir des répercussions sur l'ER du vaccin antigrippal et sur la façon dont ce traitement est évalué dans la mesure de l'ER du vaccin. Le CCNI continuera à suivre de près la littérature à ce sujet.

Conseils pour la déclaration des événements indésirables / effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI)

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

Un ESSI est défini comme tout événement médical fâcheux qui se produit à la suite de l'administration d'un vaccin et qui n'a pas nécessairement de lien causal avec celle-ci. Il peut

donc correspondre à un signe défavorable ou non intentionnel, à un résultat de laboratoire anormal, à un symptôme ou à une affection. D'une manière générale, il faut signaler tout ESSI qui semble être temporellement associé à la vaccination et pour lequel il n'existe pas d'autre cause claire au moment de cette déclaration. Les ESSI jugés sévères ou inattendus sont d'un intérêt tout particulier. Un ESSI sévère est un ÉI provoquant le décès ou mettant en danger la vie du patient, qui demande qu'il soit hospitalisé ou qu'on prolonge son hospitalisation, ou qui cause une invalidité ou une malformation congénitale⁽²⁶⁾. Un ESSI inattendu est un événement qui ne figure pas dans la monographie de produit approuvée, mais qui peut découler de l'immunisation ou dont la nature, la gravité, la spécificité ou le résultat ne correspond pas à la terminologie ou à la description figurant dans la monographie⁽²⁶⁾. Les vaccinateurs sont tenus de déclarer les ESSI par l'entremise des représentants locaux de la santé publique et de vérifier les exigences précises de ces déclarations dans leur province/territoire. S'ils ne sont pas sûrs s'ils doivent déclarer un ÉI, ils doivent faire preuve de prudence et le déclarer.

Pour les vaccins antigrippaux, les ESSI suivants présentent un intérêt particulier :

- SOR;
- SGB, dans les 6 semaines suivant la vaccination.

Pour de plus amples renseignements sur la déclaration des ESSI, voir le Formulaire de rapport des événements indésirables suivant l'immunisation. Pour des renseignements généraux sur l'innocuité des vaccins, voir le chapitre La sécurité des vaccins et pharmacovigilance de la Partie 2 du GCI.

II.8 Voyageurs

La grippe est présente toute l'année dans les tropiques. Dans les pays tempérés du Nord et du Sud, l'activité grippale atteint généralement son apogée pendant l'hiver (de novembre à mars dans l'hémisphère Nord et d'avril à octobre dans l'hémisphère Sud).

- Le CCNI recommande le vaccin antigrippal pour toute personne de 6 mois et plus, y compris les voyageurs, qui ne présente aucune contre-indication à l'administration du vaccin, surtout les groupes pour lesquels le vaccin antigrippal est particulièrement recommandé (voir la Liste 1).

Les vaccins préparés expressément pour l'hémisphère Sud ne sont pas offerts au Canada; d'ailleurs, on observe une variation relativement au degré de concordance entre les composants recommandés du vaccin destiné à l'hémisphère Sud et ceux des produits canadiens offerts. Nombre de facteurs sont en jeu lorsqu'il s'agit d'une décision en faveur ou en défaveur d'une dose de rappel pour voyageurs se rendant dans l'hémisphère Sud entre avril et octobre, s'ils ont déjà été vaccinés l'automne ou l'hiver précédent avec le vaccin de l'hémisphère Nord. Voici une liste de ces facteurs à prendre en considération : évaluation des risques individuels, similitudes entre les vaccins de l'hémisphère Sud et de l'hémisphère Nord, similitudes entre les souches de vaccins de l'hémisphère Nord et les souches actuellement en circulation dans l'hémisphère Sud, enfin, disponibilité d'un vaccin sûr et fiable au point de destination des voyageurs. Voir le chapitre Immunisation des voyageurs dans la Partie 3 du GCI pour plus de renseignements.

Cela conclut le résumé des renseignements pertinents au sujet des vaccins antigrippaux que l'on retrouve généralement dans le GCI. D'autres renseignements techniques liés au vaccin antigrippal saisonnier sont fournis dans le reste de la présente déclaration.

III. Personnes pour qui le vaccin est particulièrement recommandé : renseignements supplémentaires

Les personnes pour qui le vaccin antigrippal est particulièrement recommandé sont énumérées dans la [Liste 1](#) à la section II. Des renseignements supplémentaires sur ces personnes sont présentés ci-dessous.

III.1 Personnes présentant un risque élevé de complications liées à la grippe ou plus susceptibles de devoir être hospitalisées

Tous les enfants de 6 à 59 mois

En se fondant sur des données existantes, le CCNI recommande l'inclusion de tous les enfants âgés de 6 à 59 mois parmi les personnes chez qui l'administration du vaccin antigrippal est particulièrement recommandée.

Pour plus de renseignements sur les enfants de 6 à 23 mois, voir la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012](#) et, pour les enfants de 24 à 59 mois, voir la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2012-2013](#).

Adultes et enfants atteints d'affections chroniques

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

Troubles neurologiques ou du développement neurologique (TNDN)

Les TNDN qui présentent un risque accru de maladie sévère ou de complications dues à la grippe comprennent les troubles neuromusculaires, neurovasculaires, neurodégénératifs et du développement neurologique ainsi que les troubles convulsifs (et, pour les enfants, les convulsions fébriles et les retards de développement isolés), mais ils excluent les migraines et les troubles psychiatriques sans troubles neurologiques. Selon la revue des données probantes et l'opinion d'experts, le CCNI inclut les adultes et les enfants atteints de TNDN dans les groupes pour lesquels l'immunisation antigrippale est particulièrement recommandée. Voir la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2018-2019](#) du CCNI pour obtenir un résumé de la justification de cette décision, ainsi que la [Revue de la littérature portant sur les personnes atteintes de troubles neurologiques ou du développement neurologique et sur le risque de présenter de graves complications liées à la grippe](#) pour obtenir plus de précisions sur l'examen des données probantes.

Toutes les personnes enceintes

Le CCNI recommande que toutes les personnes enceintes, quel que soit le stade de leur grossesse, figurent parmi les groupes pour lesquels le VII est particulièrement recommandé. Le CCNI fonde cette recommandation sur le risque de morbidité associée à la grippe chez les personnes enceintes⁽²⁷⁻³¹⁾, sur les données faisant état d'ÉI néonataux associés à l'hospitalisation pour une maladie respiratoire ou à la grippe durant la grossesse⁽³²⁻³⁵⁾, sur les données attestant que la vaccination des personnes enceintes protège les nouveau-nés contre la grippe et l'hospitalisation y associée⁽³⁶⁻³⁹⁾, ainsi que sur les données indiquant que les bébés nés durant la saison de la grippe de personnes vaccinées sont moins susceptibles d'être prématurés, d'être petits pour leur âge gestationnel ou d'avoir un faible poids à la naissance que ceux des mères non vaccinées⁽⁴⁰⁻⁴³⁾. Le risque d'hospitalisation due à la grippe s'accroît avec la durée de la grossesse. Par exemple, il est plus élevé au troisième trimestre qu'au deuxième.

L'innocuité du VII au cours de la grossesse a été examinée⁽⁴²⁾. Des études actives sur l'administration du vaccin antigrippal durant la grossesse ont permis de ne déceler aucun problème chez la personne enceinte ou le fœtus relativement à la vaccination antigrippale⁽⁴⁴⁾. Malgré la petite taille cumulative des échantillons de ces études actives portant sur la vaccination antigrippale chez les femmes enceintes, surtout pour le premier trimestre, la surveillance passive n'a pas soulevé de préoccupation sur l'innocuité du VII, bien que celui-ci soit largement utilisé au cours de la grossesse depuis plusieurs décennies^(29,30,45,46). La surveillance à la suite de l'utilisation des vaccins contre la grippe pandémique A(H1N1) en 2009, adjuvants ou non, chez plus de 100 000 femmes enceintes au Canada et chez plus de 488 000 femmes enceintes en Europe⁽⁴⁷⁾, n'a révélé aucune préoccupation relativement à l'innocuité du vaccin.

En relation aux risques associés au vaccin, il faut noter qu'il existe très peu de données publiées et revues par des pairs concernant l'innocuité de la vaccination avec RIV4 pendant la grossesse. Voir la [Déclaration supplémentaire sur les vaccins antigrippale recombinant](#), qui sera bientôt disponible, pour de plus amples renseignements.

Pour de plus amples renseignements sur la vaccination antigrippale durant la grossesse, voir la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012](#) et la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2012-2013](#).

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

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

Personnes de 65 ans et plus

Le nombre estimatif d'hospitalisations attribuables à la grippe dans ce groupe d'âge varie de 125 à 228 pour 100 000 personnes en santé⁽⁴⁸⁾, et les taux de mortalité augmentent avec l'âge⁽⁴⁹⁾.

Autochtones

S'appuyant sur un ensemble de données indiquant que le taux d'hospitalisation et de mortalité associées à la grippe est plus élevé chez les Autochtones, le CCNI recommande que cette population soit incluse parmi les groupes pour lesquels le vaccin antigrippal est particulièrement recommandé.

Selon certains, le risque accru de grippe sévère parmi les Autochtones est attribuable à de multiples facteurs, notamment à la forte prévalence d'affections chroniques (p. ex., diabète, maladies pulmonaires chroniques, insuffisance rénale terminale, maladies cardiovasculaires)⁽⁵⁰⁾, à l'obésité, aux retards dans l'accès aux soins, ainsi qu'à une plus grande vulnérabilité aux maladies en raison des logements insalubres et surpeuplés⁽⁵¹⁻⁵³⁾. Pour obtenir plus de précisions, voir la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012](#).

III.2 Personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications grippales ou d'hospitalisation

Les personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé devraient être vaccinées tous les ans, que les sujets à risque aient été vaccinés ou non. La vaccination des travailleurs de la santé (TS) diminue leur propre risque de contracter la maladie^(54,55), en plus de diminuer le risque de décès et d'autres effets sévères chez les patients dont ils prennent soin⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾. La vaccination des TS et des résidents de maisons de soins infirmiers est associée à une diminution du risque d'éclosions de SG⁽⁶⁰⁾.

Les personnes plus susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications médicales ou d'hospitalisation liées à la grippe englobent les groupes suivants :

- Les TS et autres membres du personnel des services de santé dans les établissements et les milieux communautaires qui, par leurs activités, pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé;
- Les contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes à risque élevé, que ces personnes aient été vaccinées ou non.

TS et autres membres du personnel des services de santé en/hors établissement

Vaccination des TS et autres membres du personnel des services de santé

Aux fins de la présente déclaration, on entend par TS et autres membres du personnel des services de santé en établissement ou hors établissement : TS, visiteur régulier, personnel d'urgence, toute personne travaillant dans des établissements de soins continus ou de longue durée ou dans des résidences, toute personne prodiguant des soins à domicile à des sujets appartenant à un groupe à risque élevé, étudiant en services de santé connexes, etc. Les TS incluent toute personne, rémunérée ou non, qui fournit des services, travaille, fait du bénévolat ou forme le personnel dans un hôpital, une clinique ou un établissement de santé.

La transmission de la grippe aux patients courant de grands risques de contracter des complications est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes. Quatre ECR par grappes menés dans des établissements de soins gériatriques de longue durée ont démontré que la vaccination des TS est associée à des baisses importantes du SG⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾ et de mortalité toutes causes confondues⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾ chez les résidents. En outre, en raison de leur profession et des contacts directs qu'ils ont avec des personnes qui peuvent être infectées par la grippe, les TS courent eux-mêmes des risques plus importants de se faire infecter que le reste de la population⁽⁶¹⁾.

Comme indiqué précédemment, les enfants de 0 à 59 mois, les adultes et les enfants atteints d'une affection chronique, les personnes enceintes, les personnes de tout âge résidant dans des

maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins aux malades chroniques, et les personnes de 65 ans et plus présentent un risque accru de complications plus sévères dues à la grippe ou d'aggravation de leur affection sous-jacente. Sachant que ces intervenants risquent de transmettre la grippe aux personnes vulnérables et que la vaccination est la méthode la plus efficace de prévenir la grippe, le CCNI recommande que, à défaut de contre-indications, les TS et autres membres du personnel des services de santé en/hors établissement devraient se faire vacciner chaque année contre la grippe. Le CCNI considère en effet que l'administration du vaccin antigrippal est un volet essentiel de la norme de soins pour tous les TS et autres membres du personnel des services de santé, car ils doivent se protéger et protéger leurs patients. Ce groupe devrait considérer que la vaccination antigrippale annuelle fait partie intégrante de leur responsabilité de prodiguer des soins optimaux.

Bien que, au Canada, les TS se fassent plus souvent vacciner contre la grippe que le reste de la population^(62,63), leur taux de vaccination demeure inférieur à l'objectif national de 80 %⁽⁶⁴⁾. Il y a donc lieu d'adopter de vastes programmes visant à leur faire accepter la vaccination, à faciliter leur démarche et, ainsi, à accroître chez eux la prise de vaccin. Les programmes les plus fructueux à cet égard font appel à une combinaison de mesures : éducation, sensibilisation, vaccination sur place accessible pour tous les TS, soutien visible de leurs supérieurs, amélioration et examen réguliers des stratégies de vaccination⁽⁶⁵⁻⁷⁰⁾.

Gestion des éclosions dans les établissements de soins de santé

Conformément aux Lignes directrices : Mesures de prévention et de contrôle des infections à l'intention des travailleurs de la santé dans les établissements de soins actifs et les établissements de soins de longue durée de l'ASPC, pour la grippe saisonnière, tous les organismes de soins de santé devraient avoir un plan écrit sur la gestion des éclosions dans leurs établissements. Ce plan devrait comprendre des politiques et des programmes visant à optimiser la vaccination des TS contre la grippe⁽⁷¹⁾. Dans le cadre de la gestion des éclosions, les lignes directrices susmentionnées suggèrent d'envisager la chimioprophylaxie pour tous les TS non vaccinés, à moins de contre-indications. Les lignes directrices en matière de prophylaxie par l'utilisation de traitements antiviraux se trouvent sur le site Web de l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada (AMMI Canada).

Contacts de personnes à risque élevé de complications de la grippe

Le vaccin est recommandé pour les contacts, adultes et enfants, de personnes à risque élevé de complications grippales ou d'hospitalisation (voir la Liste 1), que ces personnes aient été vaccinées ou non. Ce groupe comprend les contacts familiaux et les personnes qui prennent soin des personnes à risque élevé, les contacts familiaux et les personnes qui prennent soin des nourrissons âgés de moins de 6 mois (qui sont à risque élevé de complications grippales, mais qui ne peuvent être vaccinés contre la grippe), les membres d'un ménage devant accueillir un nouveau-né durant la saison grippale, les contacts familiaux et les personnes qui prennent soin (à la maison ou à l'extérieur) des enfants âgés de 0 à 59 mois, ainsi que les personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé de complications dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex., équipage de navire).

III.3 Autres

Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels

On devrait encourager la vaccination de ces personnes afin de réduire au minimum la perturbation des services et des activités courantes durant les épidémies de grippe annuelles.

Les personnes qui fournissent des services communautaires essentiels, y compris les adultes en bonne santé sur le marché du travail, devraient envisager la vaccination annuelle, car il a été établi que cette intervention contribuait à réduire l'absentéisme attribuable aux maladies respiratoires et à d'autres maladies apparentées^(54,55,72-74).

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

Ouvriers des poulaillers

Bien que l'immunisation contre la grippe saisonnière ne prévienne pas l'infection par la grippe aviaire, certains pays⁽⁷⁵⁾ et certaines provinces recommandent la vaccination antigrippale annuelle pour les ouvriers des poulaillers, selon l'argument voulant que la prévention des infections par les souches de grippe humaine puisse réduire le potentiel théorique de réassortiment des gènes des virus humain et aviaire, advenant une co-infection par les virus de la grippe aviaire et de la grippe humaine chez ces travailleurs⁽⁷⁶⁾.

Le CCNI recommande que les personnes qui pourraient être en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les opérations d'abattage reçoivent le vaccin contre la grippe saisonnière, étant donné que ces personnes présentent un plus grand risque de contracter l'influenza aviaire en raison de leur exposition au virus durant l'opération d'abattage⁽⁷⁷⁻⁸⁰⁾. Pour de plus amples renseignements sur cette recommandation, voir la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2013-2014](#).

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

Ouvriers des porcheries

Le CCNI a conclu que les données ne suffisent pas actuellement pour recommander la vaccination antigrippale systématique, notamment, des ouvriers des porcheries. Il recommande toutefois le vaccin antigrippal pour toute personne de 6 mois et plus qui ne présente aucune contre-indication à l'administration du vaccin.

Pour de plus amples renseignements sur cette recommandation, voir la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2013-2014](#).

IV. Préparations autorisées au Canada : renseignements supplémentaires

Les sections suivantes visent à renseigner le lecteur sur l'EP et l'ER, l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins autorisés au Canada selon le type, soit le VII, le VAR et le VVAI. Voir l'[Annexe A](#) pour obtenir un résumé des caractéristiques de vaccins antigrippaux en particulier, qui sont offerts au Canada pour la saison 2022-2023.

Le CCNI reconnaît que les données probantes sur le rendement du vaccin antigrippal, particulièrement en ce qui concerne l'EP et l'ER du vaccin, évoluent constamment en raison des progrès de la méthodologie de recherche et de l'accumulation de données au cours des nombreuses saisons grippales. Il est donc possible que les données probantes résumées dans cette section n'englobent pas les études les plus récentes. Toutefois, conformément à la pratique habituelle, le CCNI continue de surveiller étroitement les nouvelles données probantes sur l'EP et l'ER, l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins antigrippaux afin de mettre ses recommandations à jour et d'en formuler de nouvelles, le cas échéant.

IV.1 Vaccin inactivé contre l'influenza (VII)

Les VII comportent des quantités normalisées de la protéine HA provenant de souches de semence représentatives des deux sous-types humains du virus de la grippe A (H3N2 et H1N1) et d'une (pour les vaccins trivalents) ou des deux (pour les vaccins quadrivalents) lignées grippales B (Yamagata ou Victoria). Les VII actuellement autorisés au Canada sont un mélange de vaccins à virions fragmentés et de vaccins sous-unitaires, les deux consistant en des particules virales fragmentées. Les vaccins à virions fragmentés contiennent des virus inactivés fragmentés au moyen d'un détergent ou d'éther (ou des deux), tandis que les vaccins sous-unitaires sont faits d'HA et de NA purifiées. La quantité de NA dans les vaccins n'est pas normalisée. Les anticorps sériques anti-HA produits contre l'un des sous-types du virus A ne devraient conférer qu'une protection légère, voire nulle, contre les souches appartenant à l'autre sous-type. Des études plus poussées devront être menées pour déterminer si le vaccin trivalent peut induire une protection immunitaire contre l'ensemble des lignées B; cette protection pourrait toutefois dépendre de facteurs tels l'âge du sujet et son exposition antérieure aux antigènes des deux lignées B⁽⁸¹⁻⁸⁶⁾.

Comme le virus de la grippe en circulation peut changer d'une année à l'autre et que l'immunité diminue progressivement chez les personnes vaccinées, la vaccination antigrippale annuelle est recommandée. Bien que le CCNI ait eu connaissance d'études récentes portant à croire que la protection conférée par le vaccin pourrait être supérieure chez les personnes qui n'ont pas d'antécédents récents de vaccination, le meilleur moyen de parvenir à une protection optimale contre la grippe d'une saison à l'autre reste l'immunisation antigrippale annuelle⁽⁸⁷⁻⁸⁸⁾. Le CCNI continuera de surveiller la situation.

Considérations relatives à l'immunogénicité chez les enfants

Le fardeau de la maladie est élevé chez les jeunes enfants, et la réponse immune conférée par le vaccin n'est pas aussi robuste chez ces derniers que celle des enfants plus âgés. Toutefois, certaines études semblent indiquer une amélioration modérée de la réponse anticorps chez les jeunes enfants, sans qu'il y ait une augmentation de la réactogénicité, après l'administration de doses complètes (0,5 mL) de VII-SD^(10,11,89). En se fondant sur cette amélioration modérée de la réponse anticorps, sans augmentation de la réactogénicité, le CCNI recommande l'utilisation

d'une dose de 0,5 mL pour toutes les personnes qui reçoivent un VII-SD, y compris les jeunes enfants.

Considérations relatives à l'immunogénicité chez les personnes âgées et les personnes immunodéprimées

Même si la réponse anticorps initiale des personnes âgées peut être plus faible contre certaines composantes du vaccin antigrippal comparativement à celle observée dans d'autres groupes d'âge, un examen de la littérature n'a fait ressortir aucun élément probant indiquant une baisse subséquente des anticorps qui serait plus rapide chez les personnes âgées que dans les groupes plus jeunes⁽⁹⁰⁾.

La vaccination antigrippale peut entraîner la production d'anticorps protecteurs chez un pourcentage important d'adultes et d'enfants présentant un déficit immunitaire, notamment les greffés, les sujets atteints d'une maladie proliférative du système hématopoïétique ou lymphatique et les patients infectés à VIH⁽⁹¹⁻⁹⁴⁾.

La plupart des études montrent que l'administration, durant la même saison, d'une deuxième dose du vaccin antigrippal aux personnes âgées ou à d'autres sujets dont la réponse immunitaire pourrait être compromise ne renforce pas l'immunité de façon cliniquement significative^(13,95-97).

Vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à dose standard à base d'œufs (VII3-SD)

Les vaccins autorisés à l'heure actuelle sont les suivants :

- *Agriflu^{MD} (Seqirus)
- *Influvac^{MD} (BGP Pharma ULC, à titre de Mylan faisant affaire sous le nom de Viatris Canada)

* Vaccin non disponible au Canada en ce moment

Efficacité potentielle et efficacité réelle

L'Examen documentaire de la vaccination antigrippale chez des enfants et adolescents en santé de 5 à 18 ans mené par le CCNI a révélé que, bien que variable, l'ER ou l'EP du VII3-SD contre la grippe confirmée en laboratoire s'établissait le plus souvent entre 65 et 85 %⁽⁹⁸⁻¹¹⁶⁾. La revue de la littérature du CCNI Efficacité, immunogénicité et innocuité des vaccins antigrippaux chez des adultes en santé de 19 à 64 ans indique que l'EP du VII3-SD antigrippal confirmée en laboratoire chez les adultes en santé de 18 à 64 ans se situait dans une fourchette aussi large que de 15 à 75 %, alors que la majorité des études estiment l'EP entre 50 et 60 %. Voir la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2018-2019 pour obtenir un résumé plus détaillé des données probantes sur l'EP et l'ER du VII3-SD chez les enfants en santé de 5 à 18 ans et les adultes en santé de 19 à 64 ans.

Chez les personnes âgées, l'ER du VII3-SD est environ la moitié de ce qu'elle est chez les adultes en santé et elle varie en fonction des indicateurs de résultats et de la population à l'étude^(117,118). Des examens systématiques montrent que le vaccin antigrippal réduit l'incidence de la pneumonie, des hospitalisations et des décès chez les personnes âgées⁽¹¹⁷⁾ et réduit les exacerbations chez les personnes atteintes de bronchopneumopathie chronique obstructive⁽¹¹⁹⁾. La Revue de la littérature du CCNI sur l'efficacité comparative et l'immunogénicité du vaccin antigrippal inactivé sous-unitaire et du vaccin antigrippal inactivé à virion fragmenté chez les adultes de 65 ans et plus n'a révélé aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne l'ER du VII3-SD sous-unitaire par comparaison au VII3-SD à virion fragmenté chez les

adultes de 65 ans et plus, contre l'infection par l'une ou l'autre des souches du virus de la grippe ou contre l'infection par le virus de la grippe A(H1N1), A(H3N2) ou B, précisément.

Les études d'observation ont démontré que l'immunisation réduisait le nombre de visites médicales, d'hospitalisations et de décès chez les personnes de 18 à 64 ans atteintes d'un état pathologique à risque élevé⁽¹²⁰⁾, le nombre d'hospitalisations pour une maladie cardiaque ou un accident vasculaire cérébral chez les personnes de 65 ans et plus⁽¹²¹⁾, et le nombre d'hospitalisations et de décès chez les personnes de 18 ans et plus souffrant de diabète sucré⁽¹²²⁾ pendant les épidémies de grippe. Il convient toutefois d'interpréter avec prudence les études d'observation qui utilisent des résultats cliniques non spécifiques et qui ne tiennent pas compte des différences dans l'état fonctionnel ou dans les comportements en matière de santé⁽¹²³⁻¹²⁷⁾.

Immunogénicité

On croit que les réponses immunitaires à médiation tant humorale que cellulaire jouent un rôle dans l'immunité antigrippale. Bien que l'on pense que l'immunité humorale joue un rôle déterminant dans la protection contre les infections, on reconnaît de plus en plus l'importance de l'immunité à médiation cellulaire, en particulier la réponse des lymphocytes T cytotoxiques aux composants viraux internes, dans la protection contre les complications sévères de la grippe, en particulier celles associées aux variations dans les sous-types HA (liées à la cassure et à la dérive)⁽¹²⁸⁾. L'administration IM du VII3-SD entraîne la production d'anticorps circulants de classe immunoglobuline G (IgG) dirigés contre les protéines virales HA et NA ainsi qu'une réponse plus limitée des lymphocytes T cytotoxiques.

Innocuité

Selon les études visant à évaluer l'innocuité des VII3-SD chez les enfants en santé, le profil d'innocuité du vaccin est bon et aucun ÉIS n'a été observé⁽¹²⁹⁾. Les réactions locales sollicitées les plus courantes sont la douleur et des rougeurs au point d'injection, tandis que les réactions systémiques sollicitées les plus courantes sont l'irritabilité, les malaises et les céphalées. Des réactions locales bénignes au point d'injection, principalement une sensibilité au point d'injection, sont observées chez 7 % ou moins des enfants en santé de moins de 3 ans⁽¹³⁰⁻¹³²⁾. Une fièvre peut apparaître après la vaccination chez 12 % ou moins des enfants vaccinés de 1 à 5 ans^(103,132).

Chez les adultes, il s'avère que le profil d'innocuité des VII3-SD est bon et que la réactogénicité est acceptable⁽¹²⁹⁾. Les réactions locales courantes au point d'injection comprennent les rougeurs, l'enflure, la douleur et l'induration. Ces réactions durent 2 ou 3 jours et nuisent rarement aux activités normales. Les réactions systémiques courantes comprennent les céphalées, les malaises, la myalgie, la fatigue, l'arthralgie et la fièvre.

Vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à dose standard, à base d'œufs (VII4-SD)

Les vaccins autorisés à l'heure actuelle sont les suivants :

- Afluria^{MD} Tetra (Seqirus)
- Flulaval^{MD} Tetra (GlaxoSmithKline)
- Fluzone^{MD} Quadrivalent (Sanofi Pasteur)
- Influvac^{MD} Tetra (BGP Pharma ULC, à titre de Mylan faisant affaire sous le nom de Viatrix Canada)

Efficacité potentielle et efficacité réelle

D'après l'[Examen documentaire sur les vaccins antigrippaux quadrivalents](#) mené par le CCNI, une seule étude a mesuré l'EP des VII4-SD. L'EP y a été estimée à 59 % chez les enfants de 3 à 8 ans, par comparaison aux enfants ayant reçu un vaccin contre l'hépatite A⁽¹³³⁾. Rien dans la littérature n'a été trouvé sur l'EP ou l'ER comparant directement les vaccins trivalents et quadrivalents.

Immunogénicité

Dans l'examen de la littérature susmentionné, le CCNI a passé en revue les données sur l'immunogénicité des VII4-SD produits à cette date par les fabricants de vaccins antigrippaux au Canada, à savoir AstraZeneca, GlaxoSmithKline et Sanofi Pasteur. Les résultats des essais de phases II et III ayant comparé les vaccins trivalents aux vaccins quadrivalents démontrent dans l'ensemble la non-infériorité des vaccins quadrivalents contre les souches A(H3N2), A(H1N1) et B contenues dans les préparations trivalentes. Comme on s'y attendait, ces études montrent que les sujets ayant reçu le vaccin quadrivalent ont présenté une meilleure réponse immunitaire contre la souche B, qui n'est pas contenue dans les préparations trivalentes, que les sujets ayant reçu le vaccin trivalent. Les résultats ont été comparables pour tous les groupes d'âge. Pour obtenir plus de précisions, voir l'[Examen documentaire sur les vaccins antigrippaux quadrivalents](#).

Durant les essais de phase III, les sujets ayant reçu les vaccins trivalents ont présenté une certaine réponse immunitaire contre la souche B absente des vaccins trivalents, mais quand même moindre que celui des sujets ayant reçu les vaccins quadrivalents. Dans le cadre d'une étude réalisée chez des adultes, les vaccins trivalents et quadrivalents ont tous deux satisfait aux critères d'évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre l'influenza du Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments ainsi que du Food and Drug Administration des États-Unis (FDA), y compris ceux qui s'appliquent à la souche B absente du vaccin trivalent.

Dans toutes les autres études, le vaccin trivalent n'a pas satisfait à au moins un des critères de séroprotection ou de séroconversion contre la souche B absente. Selon certaines hypothèses, on observerait un certain degré de réactivité croisée entre les souches de type B. Le degré de protection croisée contre l'infection par une lignée, qui serait conférée par l'immunisation contre l'autre lignée, reste à confirmer⁽¹³⁴⁾.

Innocuité

Les essais cliniques de préautorisation (voir l'[Examen documentaire sur les vaccins antigrippaux quadrivalents](#)) et la surveillance postcommercialisation ont montré que le profil d'innocuité du VII4-SD est semblable à celui du VII3-SD⁽¹³⁵⁾.

Vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à dose standard, issu de cultures cellulaires mammaliennes (VII-cc)

Le vaccin autorisé à l'heure actuelle est le suivant :

- Flucelvax^{MD} Quad (Seqirus)

Méthodologie

Le CCNI a examiné l'évaluation par Santé Canada d'un essai clinique randomisé de phases 3 et 4 portant sur l'EP, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin Flucelvax^{MD} Quad chez les enfants et adolescents de 2 ans à 18 ans, soumis par le fabricant à l'appui de l'élargissement des indications relatives à l'âge, aux fins d'utilisation du vaccin chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus. L'essai clinique a été mené dans huit pays d'Europe et d'Asie du Sud-Est sur trois saisons

grippales (saison grippale de 2017 dans l'hémisphère Sud et saisons grippales de 2017-2018 et de 2018-2019 dans l'hémisphère Nord). Dans l'ensemble, la qualité des données probantes a été jugée bonne.

À l'appui de la recommandation initiale d'utiliser Flucelvax^{MD} Quad chez les adultes et les enfants de 9 ans et plus, le CCNI a effectué un examen systématique de la littérature pour examiner les données sur l'EP, l'ER, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin pour ce groupe d'âge.

Efficacité potentielle et efficacité réelle

Quatre études d'observation, dont deux avec comité de lecture et deux sous forme de résumé de conférence et d'affiche sans comité de lecture, ont été répertoriées lors de l'examen systématique. Ces études évaluaient l'ER du VII4-cc par rapport à celle du VII à base d'œufs contre une infection grippale confirmée en laboratoire pendant la saison grippale 2017-2018 aux États-Unis⁽¹³⁶⁻¹³⁹⁾. Sur ces quatre études, deux étaient de bonne qualité^(137, 138), tandis que la qualité des deux autres études^(136, 139) n'a pas pu être évaluée, car elles ont été publiées sous forme de résumé de conférence ou d'affiche. Le VII4-cc pourrait être plus efficace que le VII3 et le VII4 à base d'œufs contre les complications liées à la grippe non confirmées en laboratoire, y compris les interactions en matière de soins de santé attribuables à la grippe et le SG. Bien que certaines données laissent entendre que le VII4-cc pourrait être plus efficace contre l'infection par le virus de la grippe A(H3N2) confirmée en laboratoire que le VII à base d'œufs, aucune différence d'ER systématique et statistiquement significative n'a été relevée chez les adultes ou les enfants vaccinés avec le VII4-cc par rapport au VII à base d'œufs. Les données probantes de l'EP du VII4-cc proviennent d'études sur l'efficacité de la formulation trivalente, VII3-cc.

Pour obtenir plus de précisions, voir la [Déclaration supplémentaire – Vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires de mammifères](#) du CCNI.

L'ECR de phases 3 et 4 du Flucelvax^{MD} Quad pour les enfants et adolescents de 2 à 18 ans a satisfait aux critères de succès prédéfinis d'EP par rapport aux cas de grippe confirmée par culture ou par réaction en chaîne de la polymérase (RCP) par suite de toute souche ayant commencé 14 jours après que la dernière dose a été administrée à ces enfants. L'estimation globale d'EP du vaccin ne différait pas de manière significative lors de l'analyse par sous-groupe (âge, sexe, race, antécédents de vaccination antigrippale, saison grippale, etc.). Lors d'une analyse par sous-type ou lignée de grippe chez les enfants de 2 ans et plus mais de moins de 18 ans, le vaccin s'est avéré plus efficace contre la grippe A/H1N1 par rapport à la grippe A/H3N2 ou la grippe B pendant les trois saisons grippales. Les estimations d'EP par sous-type ou lignée de grippe chez les enfants de 2 ans à moins de 4 ans, et chez les enfants de 2 ans à moins de 9 ans étaient comparables aux estimations chez les enfants de 2 ans à moins de 18 ans, mais avec des intervalles de confiance plus larges autour des estimations ponctuelles (y compris zéro pour des estimations d'EP par rapport à la grippe A/H3N2).

Immunogénicité

L'immunogénicité du VII4-cc est étayée par des données probantes provenant du programme de mise au point clinique du VII3-cc (autorisation jamais demandée au Canada), qui a été autorisé aux États-Unis et en Europe et est produit au moyen de la même plateforme de fabrication de cellules du rein de chien Madin-Darby (MDCK)⁽¹⁴⁰⁻¹⁴³⁾. Le VII3-cc a présenté une non-infériorité par rapport aux comparateurs VII3 à dose standard à base d'œufs pour la réponse anticorps d'inhibition de l'hémagglutination aux souches A(H3N2), A(H1N1) et B chez les adultes de 18 ans et plus, et aux souches A(H1N1) et B en particulier, mais pas aux souches A(H3N2), chez les enfants, d'après les rapports de la MGT après l'immunisation et les taux de séroconversion⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁷⁾. Il existe des données probantes acceptables que le VII4-cc présente une immunogénicité

non inférieure à celle d'autres vaccins inactivés contre l'influenza, sur la base de données probantes directes et indirectes chez les adultes et les enfants de 9 ans et plus.

Deux études^(148, 149) qui ont évalué l'immunogénicité du VII4-cc par rapport à celle de différentes formulations du VII3-cc (produites par Seqirus selon le même procédé de fabrication sur culture cellulaire MDCK) ont été répertoriées dans le cadre de cet examen; une étude a été menée auprès de participants adultes de 18 ans et plus, tandis que l'autre portait sur des participants pédiatriques. Dans les deux études, Flucelvax^{MD} Quad a présenté une non-infériorité, sur la base de l'augmentation de la MGT et des taux de séroconversion, et a atteint le seuil de séroprotection pour toutes les souches grippales contenues dans les vaccins VII3-cc, y compris une immunogénicité supérieure contre la souche B non contenue dans le VII3-cc.

À l'appui de l'utilisation du vaccin chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus, l'immunogénicité a été évaluée dans un sous-ensemble des participants de l'ECR de phases 3 et 4 de 2 ans et plus, mais de moins de 9 ans, pendant les saisons grippales dans l'hémisphère Nord (2017-2018 et 2018-2019), selon des échantillons de sang prélevés le jour de la vaccination et 21 jours après l'administration de la dernière dose du vaccin. On a relevé une augmentation importante des titres d'anticorps chez les participants en réponse à la vaccination, selon les rapports de la MGT, les taux de séroconversion et les taux de séroprotection. Les réponses étaient généralement plus élevées contre la grippe A/H1N1 par rapport aux autres sous-types ou lignées de la grippe. Cependant, les résultats sur l'immunogénicité pour la grippe A/H3N2 ont été affectés par les différentes capacités d'hémagglutination des souches en circulation et des différences dans les épreuves d'inhibition de l'hémagglutination utilisées dans les deux saisons de la grippe.

Innocuité

Il existe des données probantes acceptables que le VII4-cc est une solution de rechange sûre et bien tolérée aux vaccins antigrippaux classiques à base d'œufs pour les enfants et les adultes. Deux essais randomisés contrôlés à comité de lecture ont évalué l'innocuité du VII4-cc; l'un portait sur des adultes en bonne santé⁽¹⁴⁸⁾ et l'autre sur des enfants en bonne santé⁽¹⁴⁹⁾. La plupart des réactions systémiques étaient d'intensité légère et ont disparu dans les 3 jours suivant la vaccination. Les ÉIS étaient rares et d'une fréquence similaire entre les vaccins antigrippaux issu de cultures cellulaires et les vaccins antigrippaux classiques à base d'œufs. Les études qui ont évalué l'innocuité de Flucelvax^{MD} ont été considérées comme complétant la base des données probantes de l'innocuité. Dans l'ensemble, les réactions locales et systémiques sollicitées ainsi que les ÉI non sollicités et les ÉIS sont comparables à ceux que l'on observe généralement avec d'autres VII3 injectables à base d'œufs. Les données probantes sur l'innocuité étaient concordantes d'une étude à l'autre et ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les adultes et les enfants par rapport aux vaccins de comparaison. Flucelvax^{MD} affiche également des antécédents d'innocuité établis dans d'autres pays, et aucun nouveau problème d'innocuité n'a été détecté par la pharmacovigilance courante aux États-Unis ou en Europe, où le vaccin est autorisé^(144, 145, 150). Le vaccin peut être utilisé en toute sécurité pendant la grossesse, car aucun problème de sécurité n'a été détecté dans cette population. Le VII4-cc est fabriqué à l'aide de cellules MDCK, qui sont développées à partir d'une source canine. L'allergie aux chiens n'est pas considérée comme une contre-indication à l'administration du vaccin, sur la base d'un examen de deux études d'allergénicité *in vitro*^(151 152).

L'analyse de l'innocuité du vaccin dans un essai clinique chez des enfants de 2 ans à moins de 18 ans concordait avec les observations faites lors de l'examen systématique antérieur de la littérature du CCNI résumées ci-dessus. La majorité des ÉI locaux et généraux sollicités et non sollicités étaient de gravité légère à modérée et sont disparus spontanément de 1 à 3 jours suivant la vaccination, et sans aucune différence significative observée en ce qui concerne les

taux relevés chez ceux ayant reçu le vaccin Flucelvax^{MD} Quad par rapport à ceux ayant reçu le vaccin de comparaison. On a relevé des proportions faibles (inférieures ou égales à 1,3 %) et comparables d'ÉIS chez ceux ayant reçu le Flucelvax^{MD} Quad et ceux ayant reçu le vaccin de comparaison, et aucun ÉIS n'a été déterminé comme étant lié à l'administration du vaccin assigné.

Vaccin inactivé contre l'influenza avec adjuvant (VII-Adj)

Les vaccins autorisés à l'heure actuelle sont les suivants :

- Flud^{MD} (Seqirus)
- Flud Pédiatrique^{MC} (Seqirus)

1. Flud (adultes de 65 ans et plus)

Efficacité potentielle et efficacité réelle

On dispose de données acceptables indiquant que le vaccin Flud avec adjuvant MF59 (VII3-Adj) peut être efficace pour réduire le risque d'hospitalisation et de complications liées à la grippe chez les personnes âgées, comparativement aux personnes non vaccinées. Les données probantes sont toutefois insuffisantes pour déterminer que le VII3-Adj est plus efficace pour réduire le risque d'hospitalisation et de complications liées à la grippe chez les personnes âgées comparativement aux personnes qui ont reçu un VII3-SD sous-unitaire sans adjuvant. Pour de plus amples renseignements sur l'EP et l'ER du VII3-Adj chez les adultes de 65 ans et plus, voir la Mise à jour sur la revue de la littérature portant sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux trivalents inactivés à haute dose et contenant l'adjuvant MF59 chez les adultes de 65 ans et plus du CCNI.

Immunogénicité

Le mécanisme d'action de l'adjuvant MF59 n'est pas bien établi et il a principalement été étudié dans des modèles *in vitro* et murins. Il ressort de ces études que l'adjuvant MF59 pourrait agir différemment des adjuvants à base d'aluminium. Ces études montrent que cet adjuvant agit localement au niveau des fibres musculaires pour créer un environnement immuno-stimulateur au point d'injection⁽¹⁵³⁾. L'adjuvant MF59 accroît l'influx de phagocytes (p. ex., macrophages et monocytes) au point d'injection. Les phagocytes ainsi recrutés sont stimulés encore plus par l'adjuvant, ce qui a pour effet d'accroître la production de chimiokines pour attirer un plus grand nombre de cellules immunitaires innées et de provoquer la différenciation des monocytes en cellules dendritiques^(154,155). L'adjuvant MF59 facilite ensuite l'internalisation de l'antigène par ces cellules dendritiques^(154,156). Le nombre globalement plus élevé de cellules disponibles localement augmente la probabilité d'interaction entre une cellule présentatrice de l'antigène et l'antigène lui-même, assurant ainsi un transport plus efficace de l'antigène vers les ganglions lymphatiques et améliorant de ce fait la stimulation des lymphocytes T⁽¹⁵⁴⁾.

Des ECR ont démontré que le VII3-Adj déclenche des réponses immunitaires non inférieures par rapport aux VII3-SD sous-unitaires et à virions fragmentés sans adjuvant; toutefois, les critères de supériorité prédéfinis du VII3-Adj par rapport à ces vaccins n'ont pas été satisfaits de façon constante. Pour de plus amples renseignements sur l'immunogénicité du VII3-Adj chez les adultes de 65 ans et plus, voir la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2018-2019.

Innocuité

Le VII3-Adj produit des réactions au point d'injection (douleur, érythème et induration) beaucoup plus fréquemment que le VII3-SD, mais ces réactions sont considérées comme bénignes et

passagères. Les réactions systémiques (myalgie, céphalée, fatigue et malaise) associées au VII3-Adj surviennent à une fréquence comparable ou supérieure à celles observées avec le VII3-SD et sont considérées comme d'intensité légère à modérée, et passagères. Les ÉIS ne sont pas courants et sont comparables à ceux associés au VII3-SD. Pour de plus amples renseignements sur l'innocuité du VII3-Adj chez les adultes de 65 ans et plus, voir les [Recommandations relatives au vaccin antigrippal trivalent contenant l'adjuvant MF59 \(Fluad^{MD}\) : Déclaration supplémentaire sur le vaccin contre la grippe saisonnière de 2011-2012](#).

2. Fluad Pédiatrique^{MD} (enfants de 6 à 23 mois)

Efficacité potentielle et efficacité réelle

Un essai d'efficacité de préautorisation auprès d'enfants de 6 à 71 mois a révélé que l'EP relative du VII-Adj est supérieure à celle du VII3-SD sans adjuvant⁽¹⁵⁷⁾. Il convient toutefois d'interpréter ses conclusions avec prudence. Au cours de cet essai, le VII3 sans adjuvant comparateur a généré, dans une étude non liée à celui-ci, une réponse immunitaire plus faible que celle obtenue au moyen d'un autre VII3-SD sans adjuvant. L'Agence européenne des médicaments a soulevé certaines préoccupations liées à la qualité des tests de diagnostic menés en laboratoire et à la validité de la constatation des cas de grippe. La dose de 0,25 mL du VII3-SD sans adjuvant comparateur qui a été administrée aux enfants de moins de 36 mois dans le cadre de l'étude est inférieure à la dose de 0,5 mL de VII3-SD ou VII4-SD sans adjuvant recommandée pour ce groupe d'âge au Canada. Pour de plus amples renseignements sur l'EP et l'ER du VII3-Adj chez les enfants, voir la [Revue de la documentation portant sur l'utilisation du vaccin contre la grippe Fluad Pédiatrique^{MC} chez les enfants de 6 à 72 mois](#) du CCNI.

Immunogénicité

Chez les enfants, les données probantes montrant que le VII3-Adj est plus immunogène que les VII3-SD contre les virus de la grippe A et B sont limitées, mais concordent entre elles⁽¹⁵⁷⁻¹⁶²⁾. En particulier, il a été démontré qu'une dose unique du VII3-Adj est plus immunogène qu'une dose unique d'un VII3-SD. Une étude a également démontré qu'elle produisait une MGT plus importante que deux doses de VII3-SD contre la grippe A⁽¹⁶²⁾. Toutefois, tout comme le VII3-SD, en règle générale, le VII3-Adj a entraîné une réaction d'inhibition de l'hémagglutination contre les souches B plus faible que celle contre les souches A et, par conséquent, deux doses de VII3-Adj sont encore nécessaires pour obtenir une réponse immunitaire satisfaisante contre la grippe de type B chez les personnes qui le reçoivent pour la première fois.

Dans presque toutes les études de préautorisation portant sur les enfants, des préparations vaccinales de 0,25 mL ont été administrées à des enfants de 6 à 35 mois, à la fois pour le VII3-Adj et le vaccin comparateur antigrippal sans adjuvant (le CCNI recommande une dose de 0,5 mL du VII3-SD ou du VII4-SD pour tous les groupes d'âge). Il existe peu de données probantes sur l'immunogénicité comparant l'administration d'une dose de 0,25 mL du VII3-Adj à l'administration d'une dose de 0,5 mL de VII3-SD ou de VII4-SD dans le groupe d'âge de 6 à 23 mois. Pour de plus amples renseignements sur l'immunogénicité du VII3-Adj chez les enfants, voir la [Revue de la documentation portant sur l'utilisation du vaccin contre la grippe Fluad Pédiatrique^{MD} chez les enfants de 6 à 72 mois](#) du CCNI.

Innocuité

Les données sur l'innocuité pour les enfants cadrent avec celles du profil d'innocuité des VII3-Adj pour les adultes. Dans les essais menés chez des enfants, le VII3-Adj s'est révélé plus réactogène que le VII3-SD, les receveurs présentant de 10 à 15 % plus de réactions locales et systémiques sollicitées. Cependant, la plupart des réactions étaient légères et disparaissaient rapidement. Une étude fondée sur la gamme posologique d'une dose du VII3 avec adjuvant MF59

ainsi que des VII3 et VII4 sans adjuvant n'a révélé aucun risque accru d'ÉI découlant d'une augmentation de la dose de l'adjuvant 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⁽¹⁶⁰⁾.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de données sur les effets à long terme ou sur l'administration répétée des vaccins antigrippaux avec adjuvant chez les enfants. L'événement le plus important lié à l'utilisation d'un vaccin antigrippal avec adjuvant chez les enfants a été l'augmentation du risque de narcolepsie ayant été associée à l'utilisation du vaccin contre la grippe pandémique A(H1N1) contenant l'adjuvant AS03. Une étude comparant deux produits vaccinaux avec adjuvant AS03 contre la grippe A(H1N1) (Pandemrix et Arepanrix) a semblé indiquer que le mécanisme à médiation immunitaire sous-jacent associé au risque accru de narcolepsie pourrait ne pas être déclenché par l'adjuvant, mais bien par l'antigène viral de la nucléoprotéine d'A(H1N1), étant donné que cette étude a découvert des différences importantes entre les deux vaccins contre la pandémie d'A(H1N1)⁽¹⁶³⁾. Cependant, le vaccin pandémique était un vaccin avec adjuvant à une seule souche qui a été administré au cours d'une seule saison, et on ne connaît pas les effets qu'aurait un vaccin avec adjuvant à plusieurs souches ou un vaccin avec adjuvant administré pendant plus d'une saison chez les jeunes enfants.

Pour de plus amples renseignements sur l'innocuité du VII3-Adj chez les enfants, voir la [Revue de la documentation portant sur l'utilisation du vaccin contre la grippe Fluad Pédiatrique^{MD} chez les enfants de 6 à 72 mois du CCNI](#).

Vaccin inactivé contre l'influenza à haute dose (VII-HD)

Les vaccins autorisés à l'heure actuelle sont les suivants :

- Fluzone^{MD} Haute dose Quadrivalent (Sanofi Pasteur)

Efficacité potentielle et efficacité réelle

Les données probantes semblent indiquer que le vaccin Fluzone^{MD} Haute dose (VII3-HD) offre une meilleure protection que celle du VII3-SD chez les adultes de 65 ans et plus. Deux études ont révélé que le VII3-HD peut être plus bénéfique pour les adultes de 75 ans et plus que pour ceux de 65 à 74 ans⁽¹⁶⁴⁻¹⁶⁵⁾. Les résultats relatifs à l'EP du VII4-HD sont déduits de ceux du VII3-HD sur la base de la non-infériorité de l'immunogénicité, décrite dans la section suivante.

Pour de plus amples renseignements sur l'EP et l'ER du VII3-HD chez les adultes de 65 ans et plus, voir la [Mise à jour sur la revue de la littérature portant sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux trivalents inactivés à haute dose et contenant l'adjuvant MF59 chez les adultes de 65 ans et plus du CCNI](#).

Immunogénicité

Cinq études ont comparé les taux de séroconversion chez les participants aux études recevant le VII3-HD et le VII3-SD parmi les personnes de 65 ans et plus⁽¹⁶⁶⁻¹⁷¹⁾. Ces taux étaient d'environ 19 % plus élevés (de 8 à 39 % plus élevés) chez les personnes ayant reçu le vaccin à haute dose, et ce, pour les trois souches contenues dans les vaccins. De même, les taux de séroconversion étaient plus élevés chez les personnes ayant reçu le vaccin à haute dose comparativement à celles ayant reçu la dose standard pour les participants de 75 ans et plus et pour une cohorte de participants présentant une maladie cardiopulmonaire sous-jacente.

Huit études ont fait état de taux de séroprotection plus élevés chez les personnes âgées ayant reçu le VII3-HD par rapport à celles immunisées avec le VII3-SD⁽¹⁶⁶⁻¹⁷³⁾. La séroprotection était significativement plus élevée pour les trois souches contenues dans les vaccins dans trois des cinq études ayant évalué la signification des résultats. Les résultats étaient différents dans les deux autres études. Dans l'étude de Couch *et al.*, la séroprotection était plus élevée uniquement contre le virus A(H1N1), ce qui peut être attribuable au fait que 78 % des participants avaient été vaccinés contre les mêmes souches grippales dans les 6 mois précédant l'étude⁽¹⁶⁷⁾. Dans l'étude menée par Nace *et al.*, la séroprotection était plus élevée contre les virus de type A(H3N2) et B, mais pas A(H1N1); le manque de séroprotection plus élevée contre ce dernier virus peut s'expliquer par la circulation des souches durant l'étude qui a rendu difficile l'évaluation de la séroprotection contre ce sous-type⁽¹⁵²⁾.

Les rapports de la MGT (RMGT) des réponses des participants aux vaccins antigrippaux à haute dose par rapport aux réponses aux vaccins à dose standard ont été relevés dans plusieurs études et ont été calculés pour les études qui indiquaient les titres postvaccination propres à chaque groupe pour chacun des vaccins^(166-170,172,173). La séroration aux souches de type B dans les vaccins était environ 1,5 fois plus élevée (de 1,3 à 1,7) chez les sujets ayant reçu le VII3-HD que chez ceux ayant reçu le VII3-SD. Le RMGT des souches de type A était environ 1,8 fois plus élevé (variation de 1,6 à 2,3) chez les personnes ayant reçu le VII3-HD que chez celles ayant reçu le VII3-SD.

Il existe des données probantes solides indiquant que l'immunogénicité du vaccin Fluzone Haute dose Quadrivalent (VII4-HD) n'est pas inférieure à celle du VII3-HD^(174,175). Dans un ECR pivot, le VII4-HD a satisfait à tous les critères de non-infériorité fixés par la FDA, sur la base du RMGT et des taux de séroconversion, par rapport au VII3-HD⁽¹⁷⁵⁾. L'immunogénicité du VII4-HD était supérieure pour la souche B de la grippe non contenue dans le vaccin trivalent à haute dose⁽¹⁷⁵⁾.

Innocuité

On a observé que le VII3-HD provoque un taux supérieur de quelques réactions systémiques et locales par rapport au VII3-SD. Les études ont fait état de taux plus élevés de malaise, de myalgie et de fièvre modérée ou forte. La plupart des réactions systémiques étaient d'intensité légère et ont disparu dans les 3 jours suivant la vaccination. La fréquence des ÉIS était toutefois rare et comparable pour le vaccin à dose standard et le vaccin à haute dose. Une comparaison des deux vaccins à haute dose montre que le VII4-HD produit un taux comparable de réactions systémiques et locales par rapport au VII3-HD. Une proportion comparable de participants à l'étude a également subi des ÉIS et non sollicités⁽¹⁷⁵⁾.

Pour obtenir des précisions sur le VII3-HD, voir l'[Examen de la littérature sur le vaccin contre la grippe saisonnière à haute dose chez les adultes de 65 ans et plus](#) du CCNI.

IV.2 Vaccin antigrippal recombinant quadrivalent (VAR4)

Les vaccins autorisés à l'heure actuelle sont les suivants :

- Supemtek^{MC} (Sanofi Pasteur)

Méthodologie

Pour l'examen des données probantes se rapportant au VAR, le CCNI a utilisé le cadre GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) pour organiser

l'information et formuler des recommandations concernant ce vaccin. Pour de plus amples renseignements sur ce cadre, voir le document GRADE Handbook (en anglais seulement).

Efficacité potentielle et efficacité réelle

On a relevé un ECR qui a évalué l'efficacité potentielle relative (EPr) du VAR4 par rapport aux VII4 à base d'œufs en ce qui concerne l'infection par le virus de la grippe confirmée en laboratoire chez les adultes de 50 ans et plus pendant la saison grippale 2014-2015 aux États-Unis⁽¹⁷⁶⁾. La certitude des données probantes pour ce résultat était évaluée comme étant faible. Les données laissent entendre que le VAR4 pourrait être plus efficace contre l'infection par le virus de la grippe A confirmée en laboratoire que les VII4 antigrippaux à base d'œufs; toutefois, cela ne semble pas être le cas pour les infections de la lignée B confirmées en laboratoire chez les personnes âgées.

Dans l'ensemble, il y a des données probantes passables (de faible certitude) que l'EP du VAR4 est non inférieure aux comparateurs à base d'œufs classiques, selon les données obtenues chez des adultes de 50 ans et plus.

Pour obtenir plus de précisions, voir la [Déclaration supplémentaire du CCNI concernant les vaccins antigrippaux recombinants](#), qui sera bientôt disponible.

Immunogénicité

On a relevé huit ECR⁽¹⁷⁶⁻¹⁸³⁾ qui ont évalué l'immunogénicité du VAR4. Deux d'entre elles ont été menées pendant la saison grippale 2014-2015^(176, 179); trois, pendant la saison grippale 2017-2018^(177, 181, 182); et trois, pendant la saison grippale 2018-2019^(178, 180, 183). Les ECR étaient de bonne qualité, dans l'ensemble. On a évalué la non-infériorité au moyen des critères fixés par la FDA⁽¹³⁹⁾.

Les huit ECR ont comparé les taux de séroconversion pour ceux ayant reçu le VAR4 par rapport à des personnes de 18 ans et plus ayant reçu le VII3-HD, le VII3-Adj, le VII4-SD ou le VII4-cc. Dans quatre^(177, 178, 181, 183) des huit études, les taux de séroconversion étaient semblables chez ceux ayant reçu le VAR4 par rapport à ceux ayant reçu le VII3-HD, le VII3-Adj, le VII4-SD ou le VII4-cc, en ce qui concerne la grippe A/H1N1, la grippe A/H3N2, la lignée B/Yamagata et la lignée B/Victoria. Les résultats étaient différents dans le reste des études. Les deux études menées par Dunkle *et al.*^(176, 179) ont montré que, par rapport au VII4-SD, le VAR4 n'atteignait pas le seuil de non-infériorité en ce qui concerne la réponse anticorps IH contre la lignée B/Victoria chez les adultes de 18 à 64 ans. De plus, les taux de séroconversion après l'administration du VAR4 n'atteignaient pas le seuil de non-infériorité par rapport au VII4-SD contre la grippe A/H1N1 chez les adultes de 64 ans et plus⁽¹⁷⁶⁾. La non-infériorité n'a pas pu être évaluée pour les deux autres ECR^(180, 182), car ces études n'ont pas indiqué les intervalles de confiance pour les estimations de séroconversion. Les taux regroupés de séroconversion de trois^(176, 178, 181) sur huit des ECR chez les participants adultes de 50 ans et plus, au moyen d'un modèle à effets aléatoires, ont révélé que le VAR4 produisait des réponses immunitaires semblables par rapport au VII4-SD, au VII3-HD et au VII3-Adj.

Quatre ECR ont révélé des taux comparables ou supérieurs de séroprotection pour les participants à l'étude recevant le VAR4 par rapport à ceux recevant le VII3-HD, le VII3-Adj, le VII4-SD et le VII4-cc chez les adultes de 18 ans et plus^(176-178, 183). Ces études ont donné des résultats différents. Dans deux d'entre elles, le VAR4 satisfaisait aux critères de non-infériorité fixés par la FDA pour toutes les souches de la grippe testées, y compris celles des gripes A/H1N1 et A/H3N2, et celles des lignées B/Yamagata et B/Victoria^(178, 183). Dans les

quatre ECR en question, le VAR4 respectait les critères de non-infériorité contre cinq des sept souches testées de la grippe A/H3N2. Dans l'étude menée par Belongia *et al.*⁽¹⁷⁷⁾, on a relevé pour le VAR4 de plus faibles taux de séroprotection chez les personnes de 65 à 74 ans contre deux des quatre souches testées de la grippe A/H3N2. Cependant, une des limites était la petite taille de l'échantillon de l'étude. Dans l'étude de Dunkle *et al.* (2017a)⁽¹⁷⁶⁾, le VAR4 respectait le seuil de non-infériorité pour la séroprotection contre les souches des gripes A/H1N1 et A/H3N2, et de la lignée B/Yamagata, mais non contre la grippe de la lignée B/Victoria chez les adultes de 50 ans et plus.

Les RMGT des réponses des participants au VAR4 par rapport au VII4-SD ont été déclarés dans trois ECR^(176,179,183, 184). Dans l'une d'entre elles, le VAR4 respectait les critères de non-infériorité fixés par la FDA pour toutes les souches testées de la grippe A/H1N1, A/H3N2 et celles des lignées B/Yamagata et B/Victoria⁽¹⁸³⁾. Dans deux d'entre elles, les séroréactions à la grippe A/H1N1, à la grippe A/H3N2 et à la lignée B/Yamagata chez ceux ayant reçu le VAR4 étaient comparables aux séroréactions des personnes ayant reçu le VII4-SD, selon les RMGT^(176, 179, 184). Toutefois, le RMGT contre la lignée B/Victoria pour ceux ayant reçu le VII4-SD par rapport à ceux ayant reçu le VAR4 ne répondait pas aux critères de non-infériorité fixés par la FDA⁽¹³⁹⁾.

Dans l'ensemble, il y a des données probantes passables (de certitude modérée) que l'immunogénicité du VAR4 est non inférieure aux comparateurs à base d'œufs classiques, selon les données obtenues chez des adultes de 18 ans et plus.

Innocuité

On a relevé six études^(176, 178, 179, 181, 185, 186) qui ont évalué l'innocuité du VAR4 chez les adultes, dont cinq ECR et un examen des données de surveillance post-commercialisation aux États-Unis. Deux d'entre elles ont été menées pendant la saison grippale 2014-2015^(176, 179); deux, pendant la saison grippale 2017-2018^(181, 186); une, pendant la saison grippale 2018-2019⁽¹⁷⁸⁾; et une a recensé les données du Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) entre le 1^{er} juillet 2017 et le 30 juin 2020⁽¹⁸⁵⁾. La plupart des réactions systémiques signalées par les essais cliniques étaient de gravité légère à modérée, et de nature transitoire. La fréquence des ÉI était semblable entre le vaccin recombinant et les vaccins antigrippaux classiques à base d'œufs. Des ÉIS ont été signalés dans les essais cliniques, mais aucun n'a été considéré par les auteurs comme étant lié aux vaccins à l'essai. Le VAR4 affiche également des antécédents d'innocuité établis dans d'autres pays, et aucun nouveau problème d'innocuité n'a été détecté par la pharmacovigilance courante aux États-Unis, où le vaccin est autorisé⁽¹⁸⁵⁾. La plupart des ÉI signalés au système VAERS après l'administration du VAR4 étaient sans gravité. Lorsque les données de deux ECR^(176, 178) menés chez des participants adultes de 50 ans et plus ont été combinées et pondérées à l'aide d'un modèle à effets aléatoires, on n'a constaté aucune différence dans les probabilités de subir des ÉIS après l'administration du VAR4 et des vaccins comparateurs VII3-HD et VII4-SD à base d'œufs classiques. Aucune donnée clinique pertinente se rapportant à l'innocuité de l'administration du VAR4 pendant la grossesse n'est disponible pour le moment afin d'éclairer les risques associés aux vaccins.

Dans l'ensemble, il y a des données de certitude modérée que le VAR4 est une solution de rechange sûre et bien tolérée aux vaccins antigrippaux classiques à base d'œufs pour les adultes.

IV.3 Vaccin vivant atténué contre l'influenza (VVAI)

Le VVAI contient des quantités normalisées d'UFF de virus de la grippe vivants atténués et réassortis. Les souches virales contenues dans le VVAI sont adaptées au froid et

thermosensibles, ce qui fait qu'elles se répliquent dans la muqueuse nasale plutôt que dans les voies respiratoires inférieures; de plus, comme elles sont atténuées, elles ne causent pas de SG. Aucun cas n'a été signalé ou consigné, et il n'existe aucune base théorique ou scientifique laissant croire que le virus pourrait être transmis à la personne administrant le VVAI. Comme il s'agit d'un vaccin vivant à virus entier répliquant qui est administré par voie intranasale, il induit une immunité dans les muqueuses qui pourrait imiter plus fidèlement l'infection naturelle.

Le vaccin autorisé à l'heure actuelle est le suivant :

- FluMist^{MD} quadrivalent (AstraZeneca)

Efficacité potentielle et efficacité réelle

Après avoir étudié profondément les données disponibles au Canada et à l'échelle internationale sur l'ER du VVAI recueillies au cours de nombreuses saisons grippales, le CCNI a conclu que les données probantes actuelles confirment que le VVAI confère une protection antigrippale comparable à celle que procure le VII et qu'elles ne justifient pas une recommandation de l'utilisation préférentielle du VVAI chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans.

Des études d'observation menées aux États-Unis ont révélé une faible ER du VVAI contre la grippe pandémique A(H1N1) ou A(H1N1)pdm09 en circulation après 2009, en 2013-2014 et en 2015-2016; toutefois, l'ER réduite du VVAI n'a été observée ni au Canada ni dans d'autres pays qui ont étudié la question. L'enquête du fabricant a permis de constater que la valeur d'adaptation répliquative réduite des virus contenus dans le VVAI analogues au virus de la grippe A(H1N1)pdm09 dans les muqueuses nasales, à partir des deux principales saisons touchées par la grippe A(H1N1) comparativement aux virus du VVAI avant la grippe pandémique A(H1N1) de 2009, a contribué à la faible ER du VVAI contre le virus de la grippe A(H1N1) en circulation⁽¹⁸⁷⁾. Compte tenu de ce résultat, le fabricant a remplacé le composant A(H1N1)pdm09 du VVAI par de nouvelles souches, A/Slovenia/2903/2015 étant la souche utilisée depuis la saison 2017-2018. Chez les adultes, des études ont révélé que l'EP ou l'ER du VII-SD est similaire ou supérieure à celle du VVAI.

Pour des renseignements détaillés à l'appui de cette recommandation, voir la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2018-2019](#).

Immunogénicité

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

Des études ont montré que la réponse anticorps mesurée par l'épreuve d'inhibition de l'hémagglutination après l'administration du VVAI3 était prédictive de protection antigrippale. Toutefois, des études sur l'EP ont quand même indiqué une protection malgré l'absence d'une réponse immunitaire importante⁽¹⁸⁸⁾. Dans ces études, chez les enfants, l'immunogénicité du VVAI3 s'est de façon générale révélée égale, voire supérieure, à celle du VII3-SD pour les trois souches du virus; tandis que, chez les adultes, le VII3-SD a généralement conféré une protection plus grande que le VVAI3. Les taux de séroconversion au VVAI3 ont également été plus élevés chez les sujets initialement séronégatifs que chez ceux qui étaient séropositifs au départ, et ce, tant chez les enfants que chez les adultes, car l'immunité préexistante peut nuire à la réponse à un vaccin vivant. Pour obtenir de plus amples précisions sur l'immunogénicité du VVAI3, voir les [Recommandations relatives à l'utilisation du vaccin vivant atténué contre](#)

l'influenza (FluMist^{MD}) : Déclaration complémentaire sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012 du CCNI.

Le VVAI4 s'est révélé non inférieur au VVAI3 sur le plan de l'immunogénicité, tant chez les enfants que chez les adultes. Les enfants ayant reçu le vaccin quadrivalent ont présenté une meilleure réponse immunitaire contre la souche B qui n'est présente que dans le vaccin quadrivalent⁽¹⁸⁹⁻¹⁹¹⁾.

Innocuité

Les ÉI qu'éprouvent le plus souvent les personnes ayant reçu le VVAI3 sont la congestion et l'écoulement nasaux, lesquels sont également attendus avec la préparation quadrivalente. Dans une vaste étude sur l'EP du vaccin, la fréquence de la respiration sifflante s'est révélée supérieure sur le plan statistique chez les enfants de 6 à 23 mois dans le cas du VVAI3 par rapport au VII3-SD⁽¹⁸⁸⁾. On s'attend à ce que ce résultat soit le même chez les receveurs du VVAI4; toutefois, dans le cas de ce dernier vaccin, les études cliniques de préautorisation ont été menées uniquement auprès d'adultes et d'enfants de 2 ans et plus. Le VVAI4 n'est pas autorisé chez les enfants de moins de 2 ans.

Les études portant sur le VVAI3 ont montré que le virus vaccinal peut être récupéré par écouvillonnage nasal chez les enfants et les adultes après la vaccination (c.-à-d. excrétion du virus). La fréquence de l'excrétion diminue avec l'âge et le temps écoulé depuis la vaccination. L'excrétion virale est généralement inférieure aux niveaux requis pour transmettre l'infection, bien qu'on ait observé de rares cas de transmission de virus vaccinaux excrétés d'une personne vaccinée à une autre non vaccinée. Pour de plus amples renseignements sur le VVAI et l'excrétion virale, voir les Recommandations relatives à l'utilisation du vaccin vivant atténué contre l'influenza (FluMist^{MD}) : Déclaration complémentaire sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012 du CCNI.

Facteurs associés aux personnes atteintes d'une infection au VIH

Après une revue de la littérature portant sur le recours au VVAI chez les patients séropositifs au VIH, le CCNI a conclu que le VVAI est immunogénique chez les enfants ayant une infection stable au VIH, recevant un HAART et dont le système immunitaire fonctionne assez bien. De plus, il a conclu que le VVAI semble avoir un profil d'innocuité semblable à celui du VII chez les enfants ayant une infection stable au VIH et recevant un HAART pour ce qui est de la fréquence et de la gravité des ÉI⁽¹⁹²⁾. Comme prévu, on a observé des réactions au point d'injection seulement avec le VII, et les symptômes nasaux étaient plus communs avec le VVAI. Cela dit, il manquait de données probantes pour détecter les ÉI peu communs, rares ou très rares associés au recours au VVAI chez cette population. Il peut être préférable d'administrer le vaccin par vaporisateur nasal plutôt que par injection IM pour les quelques sujets qui n'aiment pas les injections. Aussi le CCNI recommande-t-il de considérer le VVAI comme une option pour les enfants et adolescents de 2 à 17 ans ayant une infection stable au VIH, recevant un HAART et dont le système immunitaire fonctionne assez bien. Il faut toutefois réserver ce vaccin aux jeunes séropositifs satisfaisant aux critères suivants :

- Ils reçoivent un TAR depuis au moins 4 mois;
- Le nombre de leurs récepteurs CD4 est égal ou supérieur à 500/ μ L s'ils ont entre 2 et 5 ans ou à 200/ μ L s'ils ont de 6 à 17 ans (nombre mesuré dans les 100 jours précédant l'administration du VVAI);
- Le taux d'ARN du VIH dans leur plasma est inférieur à 10 000 copies/mL (nombre mesuré dans les 100 jours précédant l'administration du VVAI).

Le CCNI et le Groupe canadien de recherche pédiatrique et périnatale sur le VIH/SIDA considèrent encore la vaccination antigrippale par injection IM comme la norme pour les enfants infectés au VIH, particulièrement pour ceux sans suppression virale (ceux pour qui le taux d'ARN du VIH dans leur plasma est supérieur à 40 copies/mL). Cependant, si l'enfant ou l'adulte qui décide à sa place refuse la vaccination par injection IM, le VVAI serait une option raisonnable pour les enfants répondant aux critères ci-dessus.

Voir la [déclaration du CCNI sur le recours au VVAI pour les patients infectés au VIH](#) pour obtenir des renseignements supplémentaires à ce sujet.

IV.4 Calendrier

Il est recommandé d'administrer deux doses aux enfants de 6 mois à moins de 9 ans qui reçoivent le vaccin contre la grippe saisonnière pour la première fois afin d'assurer leur protection⁽¹⁹³⁻¹⁹⁵⁾. Plusieurs chercheurs ont examiné la question pour savoir s'il faut administrer ces deux doses initiales au cours de la même saison^(83,84,196). Englund *et al.* ont fait état de taux d'immunogénicité comparables chez les enfants de 6 à 23 mois, qu'ils aient reçu les deux doses au cours de la même saison ou de deux saisons distinctes, lorsque les souches incluses dans le vaccin étaient les mêmes, ou pratiquement les mêmes, d'une année à l'autre^(83,84). Les taux de séroprotection contre la composante B ont toutefois été considérablement réduits dans le groupe ne recevant qu'une dose durant la deuxième saison, lorsque la lignée B avait été sensiblement modifiée, ce qui laisse croire que des changements importants dans la lignée B réduisent les avantages de la stimulation par la vaccination précédente^(82,84). La question de l'efficacité de la primovaccination-rappel lorsque la lignée du virus B subit des modifications majeures d'une saison à l'autre devra donc faire l'objet d'études plus approfondies⁽¹⁹⁷⁾. Comme il est moins probable que les enfants âgés de 6 à 23 mois aient déjà été sensibilisés au virus de la grippe, il est bon de s'assurer que les deux doses du vaccin ont été effectivement administrées aux enfants de ce groupe d'âge qui n'ont jamais été vaccinés.

IV.5 Administration concomitante d'autres vaccins

Tous les vaccins antigrippaux saisonniers, dont le VVAI, peuvent être administrés en même temps que d'autres vaccins, y compris les vaccins contre la COVID-19, ou à tout moment avant ou après, chez les personnes de 12 ans et plus depuis septembre 2021.

Le CCNI continuera à surveiller les données probantes, y compris les études en cours et prévues portant sur les vaccins antigrippaux administrés en même temps que les vaccins contre la COVID-19, ou à tout moment avant ou après, et mettra à jour ses recommandations au besoin.

Voir la [déclaration du CCNI sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19](#) et le chapitre concernant la COVID-19 du GCI pour obtenir les recommandations à jour concernant l'utilisation des vaccins contre la COVID-19 ainsi que d'autres renseignements sur l'administration concomitante de vaccins contre la COVID-19 et d'autres vaccins.

Lorsque deux vaccins vivants à administration parentérale doivent être administrés, le CCNI recommande généralement de le faire le même jour ou sinon à au moins 4 semaines d'intervalle⁽¹⁹⁸⁾. Cette décision est grandement fondée sur une seule étude, réalisée en 1965, qui a démontré la présence d'une interférence immunitaire entre le vaccin contre la variole et le vaccin contre la rougeole, administrés à un intervalle de 9 à 15 jours. Les études subséquentes ont montré des résultats contradictoires relativement à l'interférence immunitaire entre les vaccins

vivants⁽¹⁹⁹⁻²⁰²⁾. Aucune étude n'a été trouvée sur l'interférence immunitaire possible entre le VVAI et d'autres vaccins vivants atténués (par voie orale ou par voie parentérale) administrés à moins de 4 semaines d'intervalle. Aucune des quelques études menées sur l'administration concomitante du VVAI3 avec le vaccin RRO, le vaccin contre la varicelle et les vaccins antipoliomyélitiques oraux n'a révélé d'interférence immunitaire cliniquement significative^(12,14,15). Une étude a signalé une diminution statistiquement, mais non cliniquement, significative des taux de séroréaction à l'antigène rubéoleux lorsqu'administré de façon concomitante avec le VVAI.

En théorie, l'administration séquentielle de deux vaccins vivants à moins de 4 semaines d'intervalle pourrait réduire l'efficacité du second vaccin. Les mécanismes immunitaires possibles comprennent les effets inhibiteurs et immunomodulateurs de cytokines produites localement et au niveau systémique agissant sur la réponse des cellules B et T et la réplication virale, l'immunosuppression induite par certains virus (comme la rougeole) et l'interférence virale directe résultant de la concurrence pour le même créneau. Les vaccins par voie mucosale peuvent entraîner moins d'effets que les vaccins à administration parentérale, et vice versa. La réponse immunitaire à un vaccin mucosal peut être compartimentée et limitée à la muqueuse, tandis que les effets d'un vaccin parentéral sont systémiques. Il est probable qu'une certaine interaction entre les compartiments systémique et mucosal ait lieu, cependant, l'étendue de cette interaction demeure inconnue.

Étant donné le manque de données sur l'interférence immunitaire et selon les experts, le CCNI recommande que le VVAI soit administré en même temps que d'autres vaccins vivants atténués ou des vaccins inactivés, ou en tout temps avant ou après. Cependant, certains vaccinateurs peuvent décider de continuer d'administrer le VVAI à au moins 4 semaines d'intervalle, conscients de la possibilité théorique d'une interférence immunitaire, même si le CCNI ne croit pas cette précaution nécessaire pour le VVAI. On peut surmonter cette préoccupation en administrant un VII.

IV.6 Autres considérations concernant l'innocuité du vaccin

Le vaccin contre l'influenza est sûr et bien toléré. Les contre-indications, les précautions et les ÉI les plus fréquents sont décrits à la [section II](#). Pour plus de renseignements à propos des personnes allergiques aux œufs et du SGB, voir la section qui suit.

Personnes allergiques aux œufs

Après une étude approfondie des données d'innocuité cliniques ainsi que des données d'innocuité postautorisation, le CCNI a conclu que les personnes allergiques aux œufs pouvaient recevoir tout vaccin antigrippal, y compris les vaccins à base d'œufs et le VVAI, sans avoir à subir au préalable un test cutané, qu'elles aient ou non déjà eu une réaction allergique sévère aux œufs, et sans avoir à tenir compte de considérations particulières, notamment quant au lieu de vaccination. La teneur en ovalbumine admise dans les vaccins contre l'influenza autorisés au Canada est associée au faible risque d'ÉI; de plus, deux des produits autorisés ne contiennent aucune ovalbumine. La période d'observation après la vaccination est celle qui est recommandée dans la section intitulée [La sécurité des vaccins et pharmacovigilance](#), dans la Partie 2 du GCI. Comme pour l'administration de tout vaccin, les vaccinateurs devraient disposer de l'équipement, des connaissances et des compétences nécessaires pour intervenir en cas d'urgence liée à la vaccination.

Pour obtenir des données sur l'innocuité à l'appui de cette recommandation pour le VII et le VVAI, voir la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2018-2019](#).

Syndrome de Guillain-Barré

En se basant sur une revue d'études menées entre 1976 et 2005, l'Institute of Medicine des États-Unis a conclu que le vaccin de 1976 contre la grippe porcine avait été associé à un risque accru de SGB. Les données n'étaient toutefois pas suffisantes pour confirmer ou infirmer l'existence d'une relation causale entre le SGB chez les adultes et la vaccination antigrippale saisonnière⁽²⁰³⁾. Le risque attribuable de contracter le SGB durant la période suivant l'administration du vaccin contre la grippe saisonnière et du vaccin monovalent contre la grippe pandémique de 2009 est d'environ un cas de plus pour un million de vaccins^(20,21). Une étude autocontrôlée, qui a examiné le risque de SGB après l'administration du vaccin contre la grippe saisonnière et après une consultation médicale pour l'infection grippale (variable substitutive pour la grippe), a révélé que les risques attribuables étaient de 1,03 admission relativement au SGB pour un million de vaccinations, comparativement à 17,2 admissions relativement au SGB pour un million de consultations médicales donnant lieu à un code de diagnostic associé à la grippe⁽²¹⁾. Ces observations semblent indiquer que la vaccination antigrippale et l'infection grippale sont toutes deux associées à un faible risque attribuable de SGB, le risque associé à l'infection grippale étant toutefois considérablement supérieur à celui associé à la vaccination. L'étude autocontrôlée a par ailleurs permis de constater que le risque maximal de SGB s'observait durant les semaines 2 à 4 suivant la vaccination, alors que pour une infection grippale, le risque était maximal durant la première semaine suivant une consultation médicale et diminuait ensuite, mais demeurait significativement élevé jusqu'à 4 semaines. Le risque de SGB associé à la vaccination antigrippale doit être soupesé en regard du risque de SGB associé à l'infection grippale proprement dite et de tous les autres avantages de la vaccination⁽²⁰⁴⁻²⁰⁷⁾.

V. Choix du vaccin contre la grippe saisonnière : renseignements supplémentaires

Étant donné la récente disponibilité de plusieurs nouveaux vaccins antigrippaux, dont certains sont conçus pour améliorer l'immunogénicité chez des groupes d'âge précis, le choix d'un vaccin n'est plus chose simple. La [section II.5](#) résume les recommandations du CCNI concernant les vaccins antigrippaux actuellement autorisés. Des précisions supplémentaires sur ces recommandations sont énoncées dans la présente section.

V.1 Enfants

Fardeau de la maladie chez les enfants

Selon les données de surveillance canadiennes de 2001-2002 à 2012-2013, les souches de la grippe B représentaient 17 % des cas de grippe testés et confirmés en laboratoire chez les enfants, ce qui représente un fardeau de la maladie de l'infection de la grippe B plus élevé que chez d'autres groupes d'âge.

Bien que les enfants de moins de 24 mois représentent environ 2 % de la population canadienne⁽²⁰⁸⁾, selon des données de laboratoire fondées sur des cas de 2001 à 2012 (à l'exception de 2009), les enfants âgés de 0 à 23 mois ont représenté en moyenne 10,8 % des cas de grippe de type B signalés (taux variant de 8,3 % à 13,7 %). Parmi les cas sévères (p. ex., hospitalisation, admission à l'unité de soins intensifs et décès), le virus grippal B a été confirmé chez de 15,5 à 58,3 % (taux médian : 38,4 %) d'hospitalisations pédiatriques associées à la grippe (enfants de 16 ans et moins), qui ont été signalées par le réseau du Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT) entre 2004-2005 et 2012-2013 (excluant la saison pandémique 2009-2010)⁽²⁰⁹⁾.

L'étude du réseau IMPACT a également permis de déterminer que la proportion de décès causés par la grippe (toutes souches confondues) était beaucoup plus élevée chez les enfants hospitalisés en raison d'une grippe de type B (1,1 %) que chez les enfants hospitalisés en raison d'une grippe de type A (0,4 %). Dans l'ensemble, la proportion d'hospitalisations dues au virus grippal B – par rapport à toutes les hospitalisations causées par la grippe – a été comparable à la proportion des cas de grippe de type B – par rapport à toutes les infections grippales – détectés dans la population générale pendant la même période. Pour des renseignements supplémentaires, voir la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2014-2015](#).

Dans l'[Examen documentaire sur les vaccins antigrippaux quadrivalents](#) du CCNI, un examen des antigènes de la lignée B inclus dans les vaccins antigrippaux canadiens et des souches en circulation chaque saison indique une concordance pour 5 des 12 saisons de 2001-2002 à 2012-2013, une concordance moyenne (environ 50 % de chaque lignée) dans une saison, ainsi qu'une non-concordance dans les six autres saisons de la grippe (au moins 70 % de souches B caractérisées étaient de la lignée opposée à l'antigène du vaccin de cette saison).

Enfants de 6 à 23 mois

Trois types de vaccins contre l'influenza sont autorisés pour les enfants de 6 à 23 mois : le VII3-SD, le VII3-Adj et le VII4-SD.

Compte tenu du fardeau du virus de la grippe B chez les enfants et du potentiel de non-concordance entre la souche prédominante du virus de la grippe B en circulation et la souche d'un vaccin trivalent, le CCNI recommande d'utiliser un vaccin antigrippal quadrivalent. À défaut d'un vaccin quadrivalent, il faut recourir à l'un ou l'autre des vaccins trivalents convenant à l'âge de l'enfant.

Les données probantes sont insuffisantes pour formuler des recommandations comparatives sur l'utilisation du VII3-Adj plutôt que du VII3-SD.

Enfants et adolescents de 2 à 17 ans

Quatre types de vaccins antigrippaux ont été autorisés pour les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans (VII3-SD, VII4-SD VII4-cc et VVAI4).

Compte tenu du fardeau du virus de la grippe B chez les enfants et du potentiel de non-concordance entre la souche prédominante du virus de la grippe B en circulation et la souche d'un vaccin trivalent, le CCNI recommande d'utiliser un vaccin quadrivalent convenant à l'âge de l'enfant. À défaut de vaccin quadrivalent, il faut administrer un vaccin trivalent adapté à l'âge de l'enfant.

Les données probantes actuelles n'appuient pas une recommandation de l'utilisation préférentielle du VVAI chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans. Voir la [Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2018-2019](#) du CCNI pour des renseignements à l'appui de cette recommandation.

Enfants et adolescents de 2 à 17 ans atteints d'affections chroniques

Le CCNI recommande que tout vaccin contre l'influenza approprié à l'âge (VII ou VVAI) soit considéré pour les enfants et adolescents de 2 à 17 ans atteints d'affections chroniques. Toutefois, il ne faut pas administrer le VVAI à ceux qui sont atteints d'asthme sévère (c.-à-d. ceux qui reçoivent actuellement une glucocorticothérapie orale ou des doses élevées de glucocorticoïdes en inhalation ou qui ont une respiration sifflante), ceux ayant une respiration sifflante nécessitant une intervention médicale au cours des 7 jours précédant la vaccination, ceux qui prennent actuellement de l'aspirine ou qui suivent un traitement avec de l'aspirine, et les enfants immunodéprimés, exception faite des enfants ayant une infection stable au VIH, recevant un HAART et dont le système immunitaire fonctionne assez bien. Le VVAI est également contre-indiqué chez les adolescentes enceintes. Les enfants et adolescents pour qui le VVAI est contre-indiqué devraient recevoir le VII. Dans ce dernier cas, le CCNI recommande d'utiliser un vaccin quadrivalent. À défaut de ce vaccin, administrer un vaccin trivalent adapté à l'âge de l'enfant.

Le CCNI recommande d'administrer le VVAI aux enfants atteints d'asthme non sévère et stable, aux enfants atteints de fibrose kystique qui ne sont pas traités par des médicaments immunosuppresseurs, tels que des corticostéroïdes à action générale à long terme, et aux enfants ayant une infection stable au VIH, recevant un HAART et dont le système immunitaire fonctionne assez bien.

Voir les [Recommandations relatives à l'utilisation du vaccin vivant atténué contre l'influenza \(FluMist^{MD}\)](#) : Déclaration complémentaire sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012 du CCNI pour des renseignements à l'appui de cette recommandation.

Sommaire des caractéristiques des vaccins aux fins de prise de décision

L'utilisation du VII3-SD, du VII4-SD, du VII4-cc et du VVAI est autorisée au Canada pour les enfants et adolescents de 2 à 17 ans. La comparaison des caractéristiques des vaccins de type

VII et VVAI, dans le Tableau 4 ci-dessous, peut être considérée au moment de prendre une décision quant à l'option (ou aux options) de vaccin à privilégier pour les individus ou les programmes de santé publique. Il est à noter que, bien que les données comparant le VVAI au VII4-cc ne sont pas disponibles, le VII-cc est comparable au VII à base d'œufs.

Tableau 4 : Caractéristiques du vaccin vivant atténué contre l'influenza (VVAI) par rapport au vaccin inactivé contre l'influenza (VII) chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans

| Considérations ^a | VVAI ^b par rapport au VII ^c |
|---|---|
| Efficacité potentielle et efficacité réelle | Des données probantes précoces indiquaient une EP supérieure du VVAI3 par rapport au VII3-SD chez les enfants de moins de 6 ans à partir d'ECR, ainsi que des données moins probantes d'une EP supérieure chez les enfants plus âgés. Toutefois, des études de postcommercialisation et de surveillance menées plus tard et portant sur plusieurs saisons de la grippe ont conclu que la protection des VVAI et des VII antigrippaux était comparable, et certaines études ont constaté une ER réduite contre la grippe A(H1N1) pour le VVAI. |
| | Tout comme le VII4-SD, le VVAI4 devrait offrir une protection supplémentaire contre la souche grippale B, qui n'est pas présente dans le VII3-SD. |
| Immunogénicité | Il a été démontré que l'immunogénicité du VVAI3 était la même que le VII3-SD, selon l'âge, et que le VVAI4 n'était pas inférieur au VVAI3. |
| Innocuité | La rhinite (écoulement nasal) et la congestion nasale sont plus communes à l'utilisation du VVAI. Des études cliniques et postcommercialisation ont démontré un profil d'innocuité similaire au VII. |
| Contre-indications | Il existe des contre-indications propres au VVAI. Le VVAI est contre-indiqué chez les enfants atteints d'asthme sévère, à respiration sifflante et ayant nécessité une intervention médicale au cours des 7 jours précédant la vaccination, les enfants immunodéprimés (à l'exception des enfants ayant une infection stable au VIH, recevant un HAART et dont le système immunitaire fonctionne assez bien), ainsi que chez ceux qui prennent actuellement de l'aspirine ou qui suivent un traitement contenant de l'aspirine. Le VVAI est également contre-indiqué pour les adolescentes enceintes. |
| Acceptabilité | L'administration du VVAI sous forme de vaporisation nasale peut être préférable pour les enfants qui sont réticents à recevoir le vaccin par injection. |

Abréviations : HAART : traitement antirétroviral hautement actif; VII : vaccin inactivé contre l'influenza ; VII3-SD : vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à dose standard; VII4-SD : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à dose standard; VVAI : vaccin vivant atténué contre l'influenza; VVAI3 : vaccin trivalent vivant atténué contre l'influenza; VVAI4 : vaccin quadrivalent vivant atténué contre l'influenza. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins-immunisation/guide-canadien-immunisation-declaration-vaccination-antigrippale-2019-2020.html>

^a Le CCNI n'a pas évalué la rentabilité comparative des types de vaccins antigrippaux autorisés pour les enfants et adolescents de 2 à 17 ans.

^b La formulation trivalente du VVAI (VVAI3) a reçu un avis de conformité de SC en juin 2010 et a d'abord été utilisée dans des programmes d'immunisation financés par les fonds publics au Canada pour la saison grippale 2012-2013. L'utilisation de la formulation quadrivalente (VVAI4) a été approuvée au Canada pour la saison 2014-2015 et a été utilisée depuis. Le VVAI3 n'est plus disponible au Canada.

^c Les VII-SD trivalents et quadrivalents (VII3-SD et VII4-SD) sont autorisés au Canada pour la saison grippale 2022-2023. Les données comparant le VVAI au VII4-cc ne sont pas disponibles; toutefois, le VII-cc est comparable au VII à base d'œufs.

V.2 Adultes

Fardeau de la maladie chez les adultes

Une étude portant sur l'estimation du nombre de décès associés à la grippe aux États-Unis a établi que le taux annuel moyen de cas associés à la grippe chez les adultes de 65 ans et plus était de 17,0 décès pour 100 000 (variation entre 2,4 et 36,7)⁽²¹⁰⁾. L'étude indiquait également que

les décès de personnes de 65 ans et plus dont la consignation indiquait une grippe ou une pneumonie représentaient 87,9 % du nombre annuel moyen global estimé de décès. Lorsqu'on a estimé chez les adultes de 65 ans et plus les décès associés à la grippe compte tenu des codes pour les causes de décès respiratoires et circulatoires sous-jacentes, ces estimations ont augmenté pour atteindre 66,1 décès pour 100 000 (variation de 8,0 à 121,1) et 89,4 %, respectivement. Cette étude a décrit une variation importante du nombre estimé de décès d'une saison à l'autre, qui était étroitement associée aux types et sous-types particuliers de virus de la grippe en circulation. Les estimations présentées dans l'étude sur le nombre annuel de décès associés à la grippe ayant pour cause une pneumonie ou une grippe sous-jacentes (de 1976 à 2007) révèlent un écart important entre la grippe de type A et la grippe de type B, avec une médiane calculée à plus de 6 000 décès associés à la grippe A et à environ la moitié de ce nombre pour la grippe B ($\approx 3\,360$) chez les personnes de 65 ans et plus. Au cours des 22 saisons pendant lesquelles la grippe A(H3N2) était la souche prédominante, les taux moyens de mortalité étaient 2,7 fois plus élevés que durant les neuf saisons où cette souche n'était pas prédominante (tous groupes d'âge confondus); de plus, en moyenne, le nombre annuel de décès associés à la grippe était environ 37 % plus élevé, quelle que soit la principale cause de décès. Cromer *et al.* ont également fait état d'un risque plus élevé d'hospitalisation et de décès chez les adultes de 65 ans et plus, comparativement aux adultes plus jeunes, dans leur évaluation du fardeau de la grippe en Angleterre en fonction de l'âge et du groupe à risque clinique⁽²¹¹⁾.

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

Adultes âgés de 18 à 59 ans

Cinq types de vaccins contre l'influenza sont autorisés pour les adultes de 18 à 59 ans : le VII3-SD, le VII4-SD, le VII4-cc, le VAR4 et le VVAI4.

Le CCNI recommande que l'un ou l'autre des vaccins antigrippaux offerts soit utilisé chez les adultes qui ne présentent aucune contre-indication. Le VII ou le VAR devrait être utilisé pour les adultes atteints de maladies chroniques figurant dans la Liste 1, les TS ou les personnes enceintes (il est à noter qu'aucune donnée clinique pertinente se rapportant à l'innocuité de l'administration du VAR4 pendant la grossesse n'est disponible pour le moment afin d'éclairer les risques associés aux vaccins pour cette population).

Adultes de 60 à 64 ans

Quatre types de vaccins contre l'influenza sont autorisés pour les adultes de 60 à 64 ans : le VII3-SD, le VII4-SD, le VII4-cc et le VAR4.

Le CCNI recommande d'utiliser l'un ou l'autre des vaccins contre l'influenza offerts, pourvu qu'il convienne à l'âge du sujet.

Adultes de 65 ans et plus

Sept types de vaccins contre l'influenza sont autorisés pour les adultes de 65 ans et plus : le VII3-SD, le VII3-Adj, le VII4-SD, le VII4-cc, le VII4-HD et le VAR4.

Recommandation relative au processus décisionnel à l'échelle individuelle

S'il est offert, il faut administrer le VII-HD plutôt que le VII-SD, compte tenu du fardeau de la maladie associée à la grippe A(H3N2) et des données probantes à l'appui d'une meilleure protection du VII3-HD par rapport au VII3-SD chez les adultes de 65 ans et plus. Sur la base d'un examen des essais préalables à l'autorisation, le VII4-HD n'est pas inférieur au VII3-HD et devrait donc offrir la même protection renforcée contre les virus de type A(H3N2) que le VII à dose standard, y compris le VII4-SD. Même si le VII-HD devrait offrir une meilleure protection contre la grippe A(H3N2) aux adultes de 65 ans et plus, l'avantage d'administrer ce vaccin à tous les adultes de 65 ans et plus par rapport à tout autre vaccin antigrippal n'est pas clair (voir la section suivante). Le CCNI procède actuellement à un examen actualisé des vaccins antigrippaux dans cette population.

Il est préférable d'administrer au patient n'importe lequel des vaccins antigrippaux disponibles que de ne pas le vacciner ou de lui demander de revenir. Aussi, à défaut du vaccin recherché, le CCNI recommande-t-il de recourir à l'un des vaccins disponibles autorisés pour ce groupe d'âge.

Recommandation relative au processus décisionnel à l'échelle des programmes de santé publique

Le VII3-HD devrait offrir une meilleure protection que le VII3-SD. De même, le VII4-HD devrait offrir une meilleure protection que le VII4-SD. L'évaluation précédente réalisée par le CCNI n'a pas produit suffisamment de données probantes pour formuler une recommandation comparative sur l'utilisation du VII3-HD par rapport à celle du VII3-SD à l'échelle des programmes, et une évaluation complète qui comprend les considérations économiques n'a pas encore été réalisée pour le VII4-HD. Par conséquent, le CCNI recommande que l'un ou l'autre des vaccins contre l'influenza offerts soit utilisé dans les programmes de santé publique. Le CCNI s'emploie à réaliser une évaluation actualisée sur les vaccins antigrippaux pour les adultes de 65 ans et plus.

Voir la Mise à jour sur la revue de la littérature portant sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux trivalents inactivés à haute dose (Fluzone^{MD} Haute dose) et contenant l'adjuvant MF59 (Fluad^{MD}) chez les adultes de 65 ans et plus du CCNI pour des renseignements à l'appui de cette recommandation.

Sommaire des caractéristiques des vaccins aux fins de prise de décision

Il existe six types de vaccins antigrippaux inactivés (VII3-SD, VII3-Adj, VII4-SD, VII4-cc et VII4-HD) et un type de vaccin antigrippal recombinant (VAR4) dont l'utilisation est autorisée au Canada pour les adultes de 65 ans et plus. La comparaison des caractéristiques des vaccins parmi les types de vaccins, dans le Tableau 5 ci-dessous, peut être prise en considération au moment de prendre une décision quant à l'option, ou aux options, de vaccin à privilégier pour les individus ou les programmes de santé publique. En raison du peu de données disponibles comparant

directement le rendement du VII3-Adj, du VII-HD, du VII4-SD, du VII4-cc ou du VAR4, les considérations relatives à ces vaccins dans le [Tableau 5](#) sont comparées au VII3-SD, pour lequel des données comparatives sur l'EP, l'ER ou l'immunogénicité par rapport au VII3-Adj et au VII4-SD sont disponibles. Les données comparant directement le VII4-cc et le VII4-HD au VII3-SD ne sont pas disponibles.

Des données comparatives sur l'EP, l'ER ou l'immunogénicité du VII3-cc et du VII3-SD sont disponibles.

Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques des types de vaccins contre l'influenza offerts pour les adultes de 65 ans et plus

| Considérations ^a | Type de vaccin antigrippal | | | | |
|---|---|---|--|--|--|
| | VII3-Adj | VII4-HD ^b | VII4-SD | VII4-cc ^c | RIV4 |
| Fardeau de la maladie | Bien que la morbidité et la mortalité associées à la grippe varient chaque saison, on observe en général un fardeau accru des maladies sévères chez les adultes de 65 ans et plus au cours des saisons de la grippe où prédomine la souche A(H3N2) ⁽²¹⁰⁾ . | | | | |
| Efficacité potentielle et efficacité réelle | Dans l'ensemble, les données probantes comparatives avec le VII3-SD sont insuffisantes pour tirer des conclusions. | Meilleure protection attendue ^b par rapport au VII3-SD, notamment contre la souche grippale A(H3N2). Meilleure protection contre la souche grippale B qui est absente du VII3-HD. | Meilleure protection contre la souche grippale B qui est absente du VII3-SD. | Meilleure protection attendue ^c contre la souche grippale B qui est absente du VII3-SD. | Meilleure protection attendue ^d contre la souche grippale B qui est absente du VII3-SD. Protection possiblement supérieure ^d à celle obtenue avec le VII4-SD. |
| Immunogénicité | Réponse immunitaire non inférieure par rapport au VII3-SD. Sa supériorité par rapport au VII3-SD n'a pas été démontrée de façon constante. | Réponse immunitaire supérieure attendue ^b aux souches grippales A par rapport au VII3-SD. Réponse immunitaire supérieure à la souche grippale B supplémentaire par rapport au VII3-HD. | Réponse immunitaire non inférieure aux souches contenues dans le VII3-SD avec une réponse immunitaire supérieure à la souche B supplémentaire. | Réponse immunitaire non inférieure aux souches contenues dans le VII3-cc. Réponse immunitaire supérieure par rapport à la souche grippale B qui ne se trouve pas dans le VII3-SD. Réponse non inférieure attendue ^c par rapport au VII3-SD. | Réponse immunitaire non inférieure attendue ^e par rapport au VII4-HD, au VII4-cc, au VII3-HD ou au VII3-Adj. |
| Contre-indications | Mêmes contre-indications qui s'appliquent au VII3-SD. | | | | |

| Considérations ^a | Type de vaccin antigrippal | | | | |
|-----------------------------|--|---|---|---|---|
| | VII3-Adj | VII4-HD ^b | VII4-SD | VII4-cc ^c | RIV4 |
| Innocuité | <p>Le taux de réaction au point d'injection est supérieur à celui du VII3-SD. Les réactions systémiques sont plus élevées ou comparables par rapport à celles associées au VII3-SD; les réactions systémiques sont d'intensité légère à modérée et passagères.</p> <p>Les ÉIS sont comparables à ceux associés au VII3-SD et ne sont pas courants.</p> | <p>Le taux de certaines réactions systémiques est plus élevé que celui du VII4-SD et on s'attend à ce qu'il en soit de même^b par rapport au VII3-SD; la plupart des réactions systémiques étaient légères et transitoires.</p> <p>Les ÉIS étaient rares et d'une fréquence similaire à celle du VII4-SD, et on s'attend à ce qu'il en soit de même par rapport au VII3-SD^b.</p> | <p>Les essais cliniques de préautorisation et la surveillance post-commercialisation ont démontré un profil d'innocuité semblable à celui du VII3-SD.</p> | <p>Les essais cliniques de préautorisation ont établi un profil d'innocuité semblable à celui du VII3-cc. On s'attend^c à un profil d'innocuité semblable à celui du VII3-SD.</p> | <p>Les essais cliniques de préautorisation ont établi un profil d'innocuité semblable à celui du VII4-SD, du VII3-HD et du VII-Adj. On s'attend à un profil d'innocuité semblable à celui du VII3-SD.</p> |

Abbréviations : VII3-Adj : vaccin trivalent inactivé contre l'influenza avec adjuvant, à base d'œufs; VII3-SD : vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à dose standard; VII4-cc : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à dose standard issu de cultures cellulaires; VII4-HD : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à haute dose; VII4-SD : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à dose standard; VAR4 : vaccin antigrippal recombinant quadrivalent; ÉIS : événement indésirable sévère.

^a Le CCNI n'a pas évalué la rentabilité comparative des types de vaccins contre l'influenza disponibles pour les adultes de 65 ans et plus.

^b Il n'existe pas de données comparant directement le VII4-HD au VII3-SD; cependant, il a été démontré que le VII4-HD n'est pas inférieur au VII3-HD et présente un taux comparable de réactions systémiques et locales. Par conséquent, les renseignements présentés ici devraient s'appliquer également au VII4-HD.

^c Il n'existe pas de données comparant directement le VII4-cc au VII3-SD; cependant, il a été démontré que le VII3-cc (dont l'autorisation n'a jamais été demandée au Canada) n'est pas inférieur au VII3-SD. Par conséquent, les renseignements présentés ici devraient s'appliquer également au VII4-cc.

^d Il n'existe pas de données comparant directement le VAR4 au VII3-SD; cependant, il a été démontré que le VAR4 offre une meilleure protection que le VII4-SD selon une étude menée pendant une seule saison grippale (2014-2015).

^e Il n'existe pas de données comparant directement le VAR4 au VII3-SD; cependant, il a été démontré que le VAR4 n'est pas inférieur au VII4-SD, au VII4-cc, au VII3-HD et au VII3-Adj contre toutes les souches de la grippe testées (A/H1N1, A/H3N2, lignée B/Yamagata et lignée B/Victoria) et a un taux comparable d'ÉI en fonction de trois saisons grippales (2014-2015, 2017-2018, 2018-2019). Par conséquent, les renseignements présentés ici devraient s'appliquer également au VII3-SD.

Adultes atteints de maladies chroniques

Le CCNI recommande que tout VII ou VAR approprié à ce groupe d'âge soit offert aux adultes atteints de maladies chroniques figurant dans la [Liste 1](#), y compris ceux qui présentent un déficit immunitaire, mais ne recommande pas l'utilisation des VVAI.

Personnes enceintes

Le CCNI recommande que tout VII ou VAR approprié au groupe d'âge soit offert aux personnes enceintes, mais ne recommande pas l'utilisation des VVAI (il est à noter qu'aucune donnée clinique pertinente se rapportant à l'innocuité de l'administration du VAR4 pendant la grossesse n'est disponible pour le moment afin d'éclairer les risques associés à ce vaccin).

Étant donné le peu de données disponibles sur l'innocuité à l'heure actuelle, le VVAI ne doit pas être administré aux personnes enceintes en raison du risque théorique que ferait encourir au fœtus l'administration d'un vaccin à virus vivants. On peut toutefois administrer un VVAI aux personnes qui allaitent.

Travailleurs de la santé

Le CCNI recommande que tout VII ou VAR approprié au groupe d'âge soit offert aux TS, mais ne recommande pas l'utilisation des VVAI.

Des études comparatives menées chez des adultes en santé ont permis de conclure que l'EP ou l'ER du VII était semblable ou supérieure au VVAI⁽¹⁸⁷⁾. De plus, à titre de mesure de prévention, les personnes recevant un vaccin VVAI doivent éviter d'être en contact étroit avec des personnes présentant des troubles sévères liés à l'immunodépression (p. ex., receveurs d'une greffe de moelle osseuse nécessitant l'isolement) pendant au moins 2 semaines suivant la vaccination, en raison du risque théorique de transmission du virus vaccinal et d'une infection.

Liste des abréviations

| Abréviation | Terme |
|--------------------|--|
| ARN | Acide ribonucléique |
| ASPC | Agence de la santé publique du Canada |
| CCNI | Comité consultatif national de l'immunisation |
| DIN | Numéro d'identification du médicament |
| ECR | Essai contrôlé randomisé |
| ÉI | Événement indésirable |
| ÉIS | Événement indésirable sévère |
| EP : | Efficacité potentielle |
| EPr | Efficacité potentielle relative (EPr) |
| ER : | Efficacité réelle |
| ESSI | Effet secondaire suivant l'immunisation |
| FDA | Food and Drug Administration des États-Unis |
| GCI | Guide canadien d'immunisation |
| HA | Hémagglutinine |
| HAART | Traitement antirétroviral hautement actif |
| IC | Intervalle de confiance |
| Ig | Immunoglobuline |
| IM | Intramusculaire |
| IMPACT | Programme canadien de surveillance active de l'immunisation |
| MDCK | Rein de chien Madin-Darby |
| MGT | Moyenne géométrique des titres |
| NA | Neuraminidase |
| OMS | Organisation mondiale de la Santé |
| RMGT | Rapports de la moyenne géométrique |
| RRO | Vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons |
| SCSESSI | Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation |
| SG | Syndrome grippal |
| SGB | Syndrome de Guillain-Barré |

| | |
|----------|---|
| SOR | Syndrome oculo-respiratoire |
| TAR | Traitement antirétroviral |
| TS | Travailleur de la santé |
| UFF | Unité de foyers fluorescents |
| VAI | Vaccin antigrippal inactivé |
| VAR | Vaccin antigrippal recombinant |
| VAR4 | Vaccin antigrippal recombinant quadrivalent |
| VIH | Virus de l'immunodéficience humaine |
| VII3 | Vaccin trivalent inactivé contre l'influenza |
| VII3-Adj | Vaccin trivalent inactivé contre l'influenza avec adjuvant (à base d'œufs) |
| VII3-HD | Vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à haute dose (à base d'œufs) |
| VII3-SD | Vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à dose standard (à base d'œufs) |
| VII4 | Vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza |
| VII4-cc | Vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza issu de cultures cellulaires mammaliennes |
| VII4-HD | Vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à haute dose (à base d'œufs) |
| VII4-SD | Vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à dose standard (à base d'œufs) |
| VRZ | Vaccin recombinant contre le zona |
| VVAI | Vaccin vivant atténué contre l'influenza (à base d'œufs) |
| VVAI3 | Vaccin trivalent vivant atténué contre l'influenza (à base d'œufs) |
| VVAI4 | Vaccin quadrivalent vivant atténué contre l'influenza (à base d'œufs) |

Remerciements

La présente déclaration a été préparée par : A. Sinilaite, R. Stirling et R. Harrison, au nom du groupe de travail sur l'influenza, et a été approuvée par le CCNI.

Le CCNI remercie vivement les personnes suivantes de leur contribution : A. House, M. Laplante, C. Tremblay, M. Tunis, M Xi et K Young.

Groupe de travail sur l'influenza du CCNI

Membres : J Papenburg (président), P De Wals, D Fell, I. Gemmill, R Harrison, D. Kumar, J. Langley, A. McGeer et D. Moore.

Anciens membres : N Dayneka, K Klein, J McElhaney et S Smith.

Représentante de liaison : L. Grohskopf (Centers for Disease Control and Prévention [CDC], États-Unis).

Représentants d'office : C. Bancej (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], ASPC), J. Reiter (Direction générale de la santé des Premières Nations et des Inuits [DGSPNI], Services aux Autochtones Canada [SAC]), B. Warshawsky (bureau du vice-président, Direction générale de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses [DGPCMI]) et J. Xiong (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques [DPBTG], Santé Canada [SC]).

CCNI

Membres : S. Deeks (présidente), R. Harrison (vice-présidente), J. Bettinger, N. Brousseau, P. De Wals, E. Dubé, V. Dubey, K. Hildebrand, K. Klein, J. Papenburg, A Pham-Huy, C. Rotstein, B. Sander, S. Smith et S. Wilson.

Ancien membre : C. Quach (présidente).

Représentants de liaison : L. Bill (Association canadienne des infirmières et infirmiers autochtones), L. M. Bucci (Association canadienne de santé publique), E. Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), A. Cohn (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), L. Dupuis (Association des infirmières et infirmiers du Canada), P. Emberley (Association des pharmaciens du Canada), J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), D. Fell (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), S. Funnel (Association des médecins autochtones du Canada), J. Hu (Collège des médecins de famille du Canada), Noah Ivers (Collège des médecins de famille du Canada), M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), M. Naus (Comité canadien d'immunisation) et A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada) et A. Ung (Association des pharmaciens du Canada).

Représentants d'office : V Beswick-Escanlar (Défense nationale et Forces armées canadiennes), E. Henry (CIMRI, ASPC), M. Lacroix (Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique, ASPC), C. Lourenco (Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques, SC), D. MacDonald (CIMRI, ASPC), S. Ogunnaike-Cooke (CIMRI, ASPC), G. Poliquin (Laboratoire national de microbiologie, ASPC) et T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Services aux Autochtones Canada).

Références

1. Organisation mondiale de la Santé. Grippe (saisonnière) : Aide-mémoire no 211. 2014 [consulté le 9 octobre 2018]. Accès : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/>
2. Mamas M.A., Fraser D., et Neyses L. « Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection ». *International journal of cardiology*. 8 novembre 2008;130(3):304-9.
3. Moriarty, L.F., et S.B. OMER. « Infants and the seasonal influenza vaccine. A global perspective on safety, effectiveness, and alternate forms of protection ». *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10(9):2721-8.
4. Schwarz T.F., Aggarwal, N., Moeckesch, B., Schenkenberger, I., Claeys C., et Douha, M. « Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine Coadministered With Seasonal Influenza Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older ». *J Infect Dis*. 2017;216(11):1352-61.
5. Koutsakos M., Wheatley A.K., Laurie K., et al. « Influenza Lineage Extinction during the COVID-19 Pandemic? ». *Nature Reviews Microbiology*. 2021.
6. Spencer J.A., Shutt D.P., Moser S.K., et al. « Epidemiological Parameter Review and Comparative Dynamics of Influenza, Respiratory Syncytial Virus, Rhinovirus, Human Coronavirus, and Adenovirus ». *Medrxiv*. 2020:2020.02.04.20020404.
7. Statistique Canada. Les dix principales causes de décès, 2011. 2014. [consulté le 9 octobre 2018]. Accès : <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2014001/article/11896-fra.htm>
8. Schanzer, D.L., Mcgeer A., et Morris, K. « Statistical estimates of respiratory admissions attributable to seasonal and pandemic influenza for Canada ». *Influenza Other Respir Viruses*. 2013; 7(5):799-808.
9. Schanzer, D.L., Sevenhuysen C., Winchester B., et Mersereau, T. « Estimating influenza deaths in Canada, 1992-2009 ». *PLoS One*. 2013; 8(11):e80481.
10. Langley, J.M., Vanderkooi, O.G., Garfield, H.A., Hebert, J., Chandrasekaran, V., Jain V.K., et Fries, L. « Immunogenicity and safety of 2 dose levels of a thimersol-free trivalent seasonal influenza vaccine in children aged 6-35 months ». *J Ped Infect Dis*. 2012; 1(1):55-8.
11. Skowronski, D.M., Hottes, T.S., Chong, M., et al. « Randomized controlled trial of dose response to influenza vaccine in children aged 6 to 23 months ». *Pediatrics* 2011; 128(2):e276-89.
12. McElhaney J.E., Hooton, J.W., Hooton, N., et Bleackley, R.C. « Comparison of single versus booster dose of influenza vaccination on humoral and cellular immune responses in older adults ». *Vaccine*. 2005;23(25):3294-300.
13. Breiman, R.F., Brooks, W.A., Goswami D., et al. « A multinational, randomized, placebo-controlled trial to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of live attenuated

- influenza vaccine coadministered with oral poliovirus vaccine in healthy young children ». *Vaccine*. 2009; 27(40):5472-9.
14. Lum, L.C., Borja-Tabora, C.F., Breiman, R.F., et al. « Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children ». *Vaccine*. 2010; 28(6):1566-74.
 15. Nolan, T., Bernstein, D.I., Block, S.L., et al. « Safety and immunogenicity of concurrent administration of live attenuated influenza vaccine with measles-mumps-rubella and varicella vaccines to infants 12 to 15 months of age ». *Pediatrics*. 2008; 121(3):508-16.
 16. CCNI. Recommandations à jour sur l'utilisation des vaccins contre le zona [Internet]. Ottawa : ASPC; 2018. Accès : <https://www.canada.ca/fr/services/sante/publications/vie-saine/recommandations-jour-utilisation-vaccins-contre-zona.html>
 17. CCNI. Déclaration sur le thimérosal. Relevé des maladies transmissibles au Canada, vol. 29 (DCC-1), p. 1-12, 2003.
 18. CCNI. Thimérosal : nouvelle déclaration. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Relevé des maladies transmissibles au Canada, vol. 33 (DCC-6), p. 1-13, 2007.
 19. Gerber, J.S. et Offit, P.A. « Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses ». *Clin Infect Dis*. 2009; 48(4):456-61.
 20. Centers for Disease Control and Prevention. « Preliminary results: surveillance for Guillain-Barré syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine – United States, 2009-2010 ». *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(21):657-61.
 21. Kwong J.C., Vasa, P.P, Campitelli, M.A., Hawken, S., Wilson, K., Rosella, L.C., Stukel, T.A., Crowcroft, N.S., Mcgeer, A.J., Zinman L., et Deeks, S.L. « Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study ». *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):769-76.
 22. CCNI. Déclaration supplémentaire sur la vaccination antigrippale : utilisation du vaccin antigrippal Fluviral^{MD} au cours de la saison 2000-2001. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2001;27(ACS-1):1-3.
 23. Ahmadipour N., Watkins, K., Fréchette, M., Coulby, C., Anyoti H., et Johnson, K. Surveillance de l'innocuité des vaccins au Canada : déclarations au SCSESSI, 2013 à 2016. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2018;44(9):206-14. Accès : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2018-44/numero-9-6-septembre-2018/article-4-innocuite-vaccins-2013-2016.html>
 24. Black, S., Nicolay, U., Del Giudice G., et al. « Influence of statins on influenza vaccine response in elderly individuals ». *J Infect Dis*. 2016; 213(8):1224-8.
 25. Omer S.B., Phadke, V.K., Bednarczyk, R.A., Chamberlain, A.T., Brosseau J.L., et Orenstein, W.A. « Impact of statins on influenza vaccine effectiveness against medically attended acute respiratory illness ». *J Infect Dis*. 2016;213(8):1216-23.

26. ASPC. Déclaration de manifestations cliniques inhabituelles (MCI) à la suite d'une immunisation au Canada : Guide de l'utilisateur pour remplir et soumettre les rapports de déclaration de MCI, ASPC. 2004. Consulté le 23 mai 2019. Accès : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/guide-utilisateur-remplir-soumettre-rapports-declaration-mci.htm>
27. Louie, J.K., Acosta, M., Jamieson D.J., et al. « Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California ». *N ENGL J MED*. 2010;362(1):27-35.
28. Siston, A.M., Rasmussen, S.A., Honein, M.A., Fry, A.M., Seib, K., Callaghan, W.M., Louie, J., Doyle, T.J., Crockett, M., Lynfield R., et Moore, Z. « Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States ». *JAMA* 2010; 303(15):1517-25.
29. Mak, T.K., Mangtani, P., Leese, J., et al. « Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies ». *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(1):44-52.
30. Mcneil, S., Halperin, B., et Macdonald, N. « Influenza in pregnancy: the case for prevention ». *Adv Exp Med Biol*. 2009; 634:161-83.
31. Rasmussen, S.A., Jamieson D.J., et Bresee, J.S. « Pandemic influenza and pregnant women ». *Emerg Infect Dis*. 2008; 14(1):95-100.
32. CDC. « Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1) » – États-Unis, avril 2009-août 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60(35):1193-6.
33. Pierce, M., Kurinczuk, J., Spark P., et al. « Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study ». *BMJ* 2011; 342:d3214.
34. Goldenberg, R., Culhane, J., Iams J., et al. « Epidemiology and causes of preterm birth ». *Lancet* 2008; 371(9606):75-84.
35. Mcneil, S.A., Dodds, L.A., Fell, D.B., Allen, V.M., Halperin, B.A., Steinhoff M.C., et Macdonald, N.E. « Effect of respiratory hospitalization during pregnancy on infant outcomes ». *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204(6 Suppl 1):S54-7.
36. Zaman, K., Roy, E., Arifeen, S.E., Rahman, M., Raqib, R., Wilson, E., Omer, S.B., Shahid, N.S., Breiman R.F., et Steinhoff, M.C. « Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants ». *N Engl J Med*. 2008; 359(15):1555-64.
37. Poehling, K., Szilagyi, P., Staat, M., Snively, B.M., Payne, D.C., Bridges, C.B., Chu, S.Y., Light, L.S., Prill, M.M., Finelli, L., et Griffin, M.R. « Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants ». *Obstet Gynecol*. 2011; 204(6 Suppl 1):S141-8.
38. Eick, A.A., Uyeki, T.M., Klimov, A., Hall, H., Reid, R., Santosham, M., et O'brien, K.L. « Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants ». *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011; 165(2):104-11.
39. France, E.K., McClure, D., Hambidge, S., Xu, S., Yamasaki, K., Shay, D., Weintraub, E., Fry, A.M., Black S.B., et Shinefield, H.R. « Impact of maternal influenza vaccination during

- pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants ». *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006; 160(12):1277-83.
40. Steinhoff, M., Omer, S., Roy, E., El Arifeen, S., Raqib, R., Dodd, C., Breiman R.F., et Zaman, K. « Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial ». *CMAJ* 2012; 184(6):645-53.
 41. Fell, D.B., Sprague, A.E., Lui, N., Yasseen Iii, A.S., Wen, S.W., Smith, G., et Walker, M.C. « H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes ». *Am J Public Health* 2012; 102(6):e33-40.
 42. Omer, S., Goodman, D., Steinhoff, M., et al. « Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study ». *PLoS Med.* 2011; 8(5):e1000441.
 43. Dodds, L., Macdonald, N., Scott, J., Rochat, R., Klugman, K.P., Stoll, B.J., et Ramakrishnan, U. « The association between influenza vaccine in pregnancy and adverse neonatal outcomes ». *J Obstet Gynecol Can.* 2012; 34(8):714-20.
 44. Macdonald, N.E., Riley, L.E., et Steinhoff, M.C. « Influenza immunization in pregnancy ». *Obstet Gynecol.* 2009; 114(2 Pt 1):365-8.
 45. Tamma, P.D., Ault, K.A., Del Rio, C., et al. « Safety of influenza vaccination during pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201(6):547-52.
 46. Moro, P.L., Broder, K., Zheteyeva, Y., Walton, K., Rohan, P., Sutherland, A., Guh, A., Haber, P., Destefano, F., et Vellozzi, C. « Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009 ». *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204(2):146e1-7.
 47. Agence Européenne Des Médicaments. « Fifteenth pandemic pharmacovigilance update. Londres : European Medicines Agency ». 2010 [consulté le 9 octobre 2018]. Accès : https://www.ema.europa.eu/documents/report/fifteenth-pandemic-pharmacovigilance-update_en.pdf
 48. Simonsen, L., Fukuda, K., Schonberger L.B., et Cox, N.J. « The impact of influenza epidemics on hospitalizations ». *J Infect Dis.* 2000; 181(3):831-7.
 49. Schanzer, D.L., Tam, T.W., Langley, J.M., et al. « Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999 ». *Epidemiol Infect.* 2007; 135(7):1109-16.
 50. CDC. « Deaths related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) among American Indian/Alaska Natives – 12 states, 2009 ». *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58(48):1341-4.
 51. National Center for Education Statistics. « Individuals, Families and Children in Poverty. In : Status and Trends in the Education of American Indians and Alaska Natives ». Washington, D.C. : US Department of Education. 2008 [consulté le 9 octobre 2018] Accès : http://nces.ed.gov/pubs2008/nativetrends/ind_1_6.asp

52. Affaires Autochtones et du Nord Canada. Points saillants du rapport de la Commission royale sur les peuples autochtones – À l'aube d'un rapprochement. 2010 [consulté le 9 octobre 2018]. Accès : <http://www.aadnc-aandc.gc.ca/fra/1100100014597/1100100014637>
53. Clark, M., Riben, P., et Nowgesic E. « The association of housing density, isolation and tuberculosis in Canadian First Nations communities ». *Int J Epidemiol.* 2002; 31(5):940-5.
54. Saxen, H., et Virtanen M. « Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers ». *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18(9):779-83.
55. Wilde, J.A., Mcmillan, J.A., Serwint, J., Butta, J., O'riordan, M.A., et Steinhoff, M.C. « Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial ». *JAMA* 1999; 281(10):908-13.
56. Carman, W.F., Elder, A.G., Wallace, L.A., Mcaulay, K., Walker, A., Murray, G.D., et Stott, D.J. « Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial ». *Lancet* 2000; 355(9198):93-7.
57. Hayward, A.C., Harling, R., Wetten, S., Johnson, A.M., Munro, S., Smedley, J., Murad, S., et Watson, J.M. « Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial ». *BMJ* 2006; 333(7581):1241.
58. Potter J., Stott, D.J., Roberts, M.A., Elder, A.G., O'donnell, B., Knight, P.V., et Carman, W.F. « Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients ». *J Infect Dis.* 1997;175(1):1-6.
59. Lemaitre, M., Meret, T., Rothan-Tondeur, M., Belmin, J., Lejonc, J.L., Luquel, L., Piette, F., Salom, M., Verny, M., Vetel J.M., et Veyssier, P. « Effect of influenza vaccination of nursing home staff on mortality of residents: a cluster-randomized trial ». *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(9):1580-6.
60. Shugarman, L.R., Hales, C., Setodji, C.M., et al. « The influence of staff and resident immunization rates on influenza-like illness outbreaks in nursing homes ». *J Am Med Dir Assoc.* 2006; 7(9):562-7.
61. Kuster S.P., Shah, P.S., Coleman, B.L., Lam, P.P., Tong, A., Wormsbecker A., et Mcgeer, A. « Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis ». *PloS one.* Le 18 octobre 2011;6(10):e26239.
62. Buchan S.A., et Kwong, J.C. « Influenza immunization among Canadian health care personnel: a cross-sectional study ». *CMAJ open.* Juillet 2016;4(3):E479.
63. Hussain H., Mcgeer, A., Mcneil, S., Katz, K., Loeb, M., Simor, A., Powis, J., Langley, J., Muller, M., Canadian Health Care Worker Study Group, et Coleman, B.L. « Factors associated with influenza vaccination among healthcare workers in acute care hospitals in Canada. Influenza and other respiratory viruses ». *Mai* 2018;12(3):319-25.
64. ASPC. Objectifs de couverture vaccinale contre la grippe saisonnière et cibles de réduction des maladies évitables par la vaccination d'ici 2025. 2019. Consulté le

- 13 mai 2019. Accès : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/priorites-immunization-et-vaccins/strategie-nationale-immunisation/vaccination-objectifs-nationaux-couverture-vaccinale-cibles-nationales-reduction-maladies-evitables-2025.html#2.0>
65. Bish A., Yardley, L., Nicoll, A., et Michie, S. « Factors associated with uptake of vaccination against pandemic influenza: a systematic review ». *Vaccine* 2011; 29(38):6472-84.
 66. Dini G., Toletone, A., Sticchi, L., Orsi, A., Bragazzi, N.L., et Durando, P. « Influenza vaccination in healthcare workers: A comprehensive critical appraisal of the literature ». *Hum Vaccin Immunother*. Le 4 mars 2018;14(3):772-789.
 67. Hakim H., Gaur, A.H., et McCullers, J.A. « Motivating factors for high rates of influenza vaccination among healthcare workers ». *Vaccine* 2011; 29:5963-9; PMID:21699950; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.06.041>.
 68. Lytras T., Kopsachilis, F., Mouratidou, E., Papamichail D., et Bonovas, S. « Interventions to increase seasonal influenza vaccine coverage in healthcare workers: A systematic review and meta-regression analysis ». *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12(3):671-81.
 69. Schmid P., Rauber, D., Betsch, C., Lidolt G., et Denker, M.L. « Barriers of Influenza Vaccination Intention and Behavior – A Systematic Review of Influenza Vaccine Hesitancy, 2005-2016 ». *PLoS One* 2017; 12(1):e0170550; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170550>
 70. Vasilevska M., Ku, J., et Fisman, D.N. « Factors associated with healthcare worker acceptance of vaccination: a systematic review and metaanalysis ». *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35(6):699-708; <https://doi.org/10.1086/676427>
 71. Agrément Canada. Prévention et contrôle des infections [normes]. 9e éd. Ottawa : Agrément Canada; 2013.
 72. Grotto, I., Mandel, Y., Green, M.S., et al. « Influenza vaccine efficacy in young, healthy adults ». *Clin Infect Dis*. 1998; 26(4):913-7.
 73. Leighton, L., Williams, M., Aubery, D., et al. « Sickness absence following a campaign of vaccination against influenza in the workplace ». *Occup Med (Lond)*. 1996; 46(2):146-50.
 74. Nichol, K.L., Lind, A., Margolis, K.L., Murdoch, M., Mcfadden, R., Hauge, M., Magnan, S., et Drake, M. « The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults ». *N Engl J Med*. 1995; 333(14):889-93.
 75. Ministère De La Santé Du Royaume-Uni. « Flu vaccination for poultry workers ». Londres : Department of Health. 2007.
 76. Gray, G.C., Trampel, D.W., et Roth, J.A. « Pandemic influenza planning: shouldn't swine and poultry workers be included? ». *Vaccine* 2007; 25(22):4376-81.
 77. Bridges, C.B., Lim, W., Hu-Primmer, J., Sims, L., Fukuda, K., Mak, K.H., Rowe, T., Thompson, W.W., Conn, L., Lu, X., et Cox, N.J. « Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998 ». *J Infect Dis*. 2002; 185(8):1005-10.

78. Puzelli, S., Di Trani, L., Fabiani, C., Campitelli, L., De Marco, M.A., Capua, I., Aguilera, J.F., Zambon, M., et Donatelli, I. « Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003 ». *J Infect Dis.* 2005; 192(8):1318-22.
79. Tweed, S.A., Skowronski, D.M. David, S.T., et al. « Human illness from avian influenza H7N3 », Colombie-Britannique. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(12):2196-9.
80. Skowronski, D.M., Li, Y., Tweed, S.A., Tam, T.W., Petric, M., David, S.T., Marra, F., Bastien, N., Lee, S.W., Kraiden, M., et Brunham, R.C. « Protective measures and human antibody response during an avian influenza H7N3 outbreak in poultry in British Columbia, Canada ». *CMAJ* 2007; 176(1):47-53.
81. Heckler, R., Baillot, A., Engelmann, H., et al. « Cross-protection against homologous drift variants of influenza A and B after vaccination with split vaccine ». *Intervirology* 2007; 50(1):58-62.
82. Walter, E.B., Neuzil, K.M., Zhu, Y., et al. « Influenza vaccine immunogenicity in 6 to 23 month-old children: are identical antigens necessary for priming »? *Pediatrics* 2006; 118(3):e570-8.
83. Englund, J.A., Walter, E.B., Fairchok, M.P., et al. « A comparison of 2 influenza vaccine schedules in 6- to 23-month-old children ». *Pediatrics* 2005; 115(4):1039-47.
84. Englund, J.A., Walter, E.B., Gbadebo, A., et al. « Immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in partially immunized toddlers ». *Pediatrics* 2006; 118(3):e579-85.
85. Levandowski, R.A., Gross, P.A., Weksler, M., Staton, E., Williams, M.S., et Bonelli, J. « Cross-reactive antibodies induced by a monovalent influenza B virus vaccine ». *J Clin Microbiol.* 1991; 29(7):1530-2.
86. Levandowski, R.A., Regnery, H.L., Staton, E., Burgess, B.G., Williams, M.S., et Groothuis, J.R. « Antibody responses to influenza B viruses in immunologically unprimed children ». *Pediatrics* 1991; 88(5):1031-6.
87. Mclean, H.Q., Thompson, M.G., Sundaram, M.E., Kieke, B.A., Gaglani, M., Murthy, K., Piedra, P.A., Zimmerman, R.K., Nowalk, M.P., Raviotta, J.M., et Jackson, M.L. « Influenza vaccine effectiveness in the United States during 2012-2013: variable protection by age and virus type ». *J Infect Dis.* 2015; 211(10):1529-40.
88. Mclean, H.Q., Thompson, M.G., Sundaram, M.E., Meece, J.K., McClure, D.L., Friedrich, T.C., et Belongia, E.A. « Impact of repeated vaccination on vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) and B during 8 seasons ». *Clin Infect Dis.* 2014; 59(10):1375-85.
89. Pavia-Ruz, N., Weber, M.A.R., Lau, Y.L., Nelson, E.A., Kerdpanich, A., Huang, L.M., Silas, P., Qaqundah, P., Blatter, M., Jeanfreau, R., et Lei, P. « A randomized controlled study to evaluate the immunogenicity of a trivalent inactivated seasonal influenza vaccine at two dosages in children 6 to 35 months of age ». *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2013; 9(9):1978-88.

90. Skowronski, D.M., Tweed, S.A., et De Serres, G. « Rapid decline of influenza vaccine-induced antibody in the elderly: is it real, or is it relevant »? *J Infect Dis.* 2008; 197(4):490-502.
91. Anema, A., Mills, E., Montaner, J., et al. « Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis ». *HIV Med.* 2008; 9(1):57-61.
92. Cooper, C., Hutton, B., Fergusson, D., et al. « A review of influenza vaccine immunogenicity and efficacy in HIV-infected adults ». *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008; 19(6):419-23.
93. Scharpe, J., Evenepoel, P., Maes, B., Bammens, B., Claes, K., Osterhaus, A.D., Vanrenterghem, Y., et Peetermans, W.E. « Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients ». *Am J Transplant.* 2008; 8(2):332-7.
94. Manuel, O., Humar, A., Chen, M.H., Chernenko, S., Singer, L.G., Cobos, I., et Kumar, D. « Immunogenicity and safety of an intradermal boosting strategy for vaccination against influenza in lung transplant recipients ». *Am J Transplant.* 2007; 7(11):2567-72.
95. Buxton, J.A., Skowronski, D.M., Ng, H., Marion, S.A., Li, Y., King, A., et Hockin, J. « Influenza revaccination of elderly travelers: antibody response to single influenza vaccination and revaccination at 12 weeks ». *J Infect Dis.* 2001; 184(2):188-91.
96. Ljungman, P., Nahi, H., et Linde, A. « Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study ». *Br J Haematol.* 2005; 130(1):96-8.
97. Gross, P.A., Weksler, M.E., Quinnan Jr, G.V, Douglas Jr, R.G., Gaerlan, P.F., et Denning, C.R. « Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine ». *J Clin Microbiol.* 1987; 25(9):1763-5.
98. Cowling, B.J., Fang, V.J., Nishiura, H., Chan, K.H., Ng, S., Ip, D.K., Chiu, S.S., Leung, G.M., et Peiris, J.M. « Increased risk of noninfluenza respiratory virus infections associated with receipt of inactivated influenza vaccine ». *Clin Infect Dis.* 2012; 54(12):1778-83.
99. Cowling, B.J., Ng, S., Ma, E.S., Fang, V.J., So, H.C., Wai, W., Cheng, C.K., Wong, J.Y., Chan, K.H., Ip, D.K., et Chiu, S.S. « Protective efficacy against pandemic influenza of seasonal influenza vaccination in children in Hong Kong: a randomized controlled trial ». *Clin Infect Dis.* 2012; 55(5):695-702.
100. Fujieda, M., Maeda, A., Kondo, K., Kaji, M., et Hirota, Y. « Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season ». *Vaccine.* 2006; 24(7):957-63.
101. Katayose, M., Hosoya, M., Haneda, T., Yamaguchi, H., Kawasaki, Y., Sato, M., et Wright, P.F. « The effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine in children over six consecutive influenza seasons ». *Vaccine.* 2011; 29(9):1844-9.
102. Kawai, N., Ikematsu, H., Iwaki, N., Satoh, I., Kawashima, T., Tsuchimoto, T., et Kashiwagi, S. « A prospective, Internet-based study of the effectiveness and safety of influenza vaccination in the 2001-2002 influenza season ». *Vaccine.* 2003; 21(31):4507-13.

103. Kawai, S., Nanri, S., Ban, E., Inokuchi, M., Tanaka, T., Tokumura, M., Kimura, K., et Sugaya, N. « Influenza vaccination of schoolchildren and influenza outbreaks in a school ». *Clin Infect Dis*. 2011; 53(2):130-6
104. Kwong, J.C., Ge, H., Rosella, L.C., Guan, J., Maaten, S., Moran, K., Johansen, H., et Guttman, A. « School-based influenza vaccine delivery, vaccination rates, and healthcare use in the context of a universal influenza immunization program: an ecological study ». *Vaccine*. 2010; 28(15):2722-9.
105. Kwong, J.C., Maaten, S., Upshur, R.E., et al. « The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: an ecological study ». *Clin Infect Dis*. 2009; 49(5):750-6.
106. Loeb, M., Russell, M.L., Moss, L., Fonseca, K., Fox, J., Earn, D.J., Aoki, F., Horsman, G., Van Caesele, P., Chokani, K., et Vooght, M. « Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial ». *JAMA*. 2010; 303(10):943-50.
107. Maeda, T., Shintani, Y., Miyamoto, H., Kawagoe, H., Nakano, K., Nishiyama, A., et Yamada, Y. « Prophylactic effect of inactivated influenza vaccine on young children ». *Pediatr Int*. 2002; 44(1):43-6.
108. Neuzil, K.M., Dupont, W.D., Wright, P.F., et al. « Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience ». *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20(8):733-40.
109. Nicholls, S., Carroll, K., Crofts, J., Ben-Eliezer, E., Paul, J., Zambon, M., Joseph, C.A., Verlander, N.Q., Goddard, N.L., et Watson, J.M. « Outbreak of influenza A (H3N2) in a highly-vaccinated religious community: a retrospective cohort study ». *Commun Dis Public Health*. 2004; 7(4):272-7.
110. Ochiai, H., Fujieda, M., Ohfuji, S., Fukushima, W., Kondo, K., Maeda, A., Nakano, T., Kamiya, H., et Hirota, Y. « Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan -- with special reference to minimizing outcome misclassification ». *Vaccine*. 2009; 27(50):7031-5.
111. Pebody, R.G., Andrews, N., Fleming, D.M., Mcmenamin, J., Cottrell, S., Smyth, B., Durnall, H., Robertson, C., Craman, W., Ellis, J., et Sebastian-Pillai, P. « Age-specific vaccine effectiveness of seasonal 2010/2011 and pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines in preventing influenza in the United Kingdom ». *Epidemiol Infect*. 2012:1-11.
112. Reichert, T.A., Sugaya, N., Fedson, D.S., Glezen, W.P., Simonsen L., et Tashiro, M. « The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza ». *N Engl J Med*. 2001; 344(12):889-96.
113. Treanor, J.J., Talbot, H.K., Ohmit, S.E., Coleman, L.A., Thompson, M.G., Cheng, P.Y., Petrie, J.G., Lofthus, G., Meece, J.K., Williams, J.V., et Berman, L. « Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the United States during a season with circulation of all three vaccine strains ». *Clin Infect Dis*. 2012; 55(7):951-9.

114. Yamaguchi, S., Ohfuji, S., et Hirota, Y. « Influenza vaccine effectiveness in primary school children in Japan: a prospective cohort study using rapid diagnostic test results ». *J Infect Chemother.* 2010; 16(6):407-13.
115. Belongia, E.A., Kieke, B.A., Donahue, J.G., Coleman, L.A., Irving, S.A., Meece, J.K., Vandermause, M., Lindstrom, S., Gargiullo, P., et Shay, D.K. « Influenza vaccine effectiveness in Wisconsin during the 2007-08 season: comparison of interim and final results ». *Vaccine.* 2011; 29(38):6558-63.
116. Charu, V., Viboud, C., Simonsen, L., Sturm-Ramirez, K., Shinjoh, M., Chowell, G., Miller, M., et Sugaya, N. « Influenza-related mortality trends in Japanese and American seniors: evidence for the indirect mortality benefits of vaccinating schoolchildren ». *PLoS One.* 2011; 6(11):e26282.
117. Jefferson, T., Di Pietrantonj, C., Al-Ansary, L.A., et al. « Vaccines for preventing influenza in the elderly ». *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(2):CD004876.
118. Govaert, T.M., Thijs, C.T., Masurel, N., Sprenger, M.J., Dinant, G.J., et Knottnerus J.A. « The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial ». *JAMA* 1994; 272(21):1661-5.
119. Poole, P.J., Chacko, E., Wood-Baker, R.W., et al. « Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease ». *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD002733.
120. Hak, E., Buskens, E., Van Essen, G.A., De Bakker, D.H., Grobbee, D.E., Tacken, M.A., Van Hout, B.A., et Verheij, T.J. « Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study ». *Arch Intern Med.* 2005; 165(3):274-80.
121. Nichol, K.L., Nordin, J., Mullooly, J., Lask, R., Fillbrandt, K., et Iwane, M. « Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly ». *N Engl J Med.* 2003; 348(14):1322-32.
122. Looijmans-Van Den Akker, I., Verheij, T.J., Buskens, E., et al. « Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients ». *Diabetes Care* 2006; 29(8):1771-6.
123. Jackson, L.A., Jackson, M.L., Nelson, J.C, et al. « Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors ». *Int J Epidemiol.* 2006; 35(2):337-44.
124. Jackson, L.A., J.C. Nelson, P. Benson, K.M. Neuzil, R.J. Reid, B.M. Psaty, S.R. Heckbert, E.B. Larson et N.S. Weiss. « Functional status is a cofounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors ». *Int J Epidemiol.* 2006; 35(2):345-52.
125. Simonsen, L. « Commentary: Observational studies and the art of accurately measuring influenza vaccine benefits ». *Int J Epidemiol.* 2007; 36(3):631-2.
126. Simonsen, L., Viboud, C., et Taylor, R.J. « Effectiveness of influenza vaccination ». *N Engl J Med.* 2007; 357(26):2729-30.

127. Orenstein, E.W., De Serres, G., Haber, M.J., Shay, D.K., Bridges, C.B., Gargiullo, P., et Orenstein, W.A. « Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness ». *Int J Epidemiol.* 2007; 36(3):623-31.
128. Thomas, P.G., Keating, R., Hulse-Post, D.J., et al. « Cell-mediated protection in influenza infection ». *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(1):48-54.
129. Trombetta C.M., Giancchetti, E., et Montomoli, E. « Influenza vaccines: evaluation of the safety profile ». *Hum Vaccin Immunother.* 2018; 14(3):657-70.
130. Edwards, K.M., Dupont, W.D., Westrich, M.K., Plummer Jr, W.D., Palmer, P.S., et Wright, P.F. « A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease ». *J Infect Dis.* 1994; 169(1):68-76.
131. Gonzalez, M., Pirez, M.C., Ward, E., Dibarboure, H., Garcia, A., et Picolet, H. « Safety and immunogenicity of a paediatric presentation of an influenza vaccine ». *Arch Dis Child.* 2000; 83(6):488-91.
132. Piedra, P.A., Glezen, W.P., Mbawuike, I., Gruber, W.C., Baxter, B.D., Boland, F.J., Byrd, R.W., Fan, L.L., Lewis, J.K., Rhodes, L.J., et Whitney, S.E. « Studies on reactogenicity and immunogenicity of attenuated bivalent cold recombinant influenza type A (CRA) and inactivated trivalent influenza virus (TI) vaccines in infants and young children ». *Vaccine.* 1993; 11(7):718-24.
133. Jain, V.K., Rivera, L., Zaman, K., Espos Jr, R.A., Sirivichayakul, C., Quiambao, B.P., Rivera-Medina, D.M., Kerdpanich, P., Ceyhan, M., Dinleyici, E.C., et Cravioto, A. « Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children ». *N Engl J Med.* 2013; 369(26):2481-91.
134. Belshe, R.B. « The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza ». *Vaccine.* 2010; 28(Suppl 4):D45-53.
135. Haber P., Moro, P.L., Lewis, P., et al. « Post-licensure surveillance of quadrivalent inactivated influenza (IIV4) vaccine in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) », 1er juillet 2013 -- 31 mai 2015. *Vaccine.* 2016; 34(22):2507-12.
136. Izurieta, H.S., Chillarige, Y., Kelman, J., Wei, Y., Lu, Y., Xu, W., Lu, M., Pratt, D., Chu, S., Wernecke, M., Macurdy, T., et Forshee, R. « Relative effectiveness of cell-cultured and egg-based influenza vaccines among elderly persons in the United States, 2017-18 ». *J Infect Dis.* 13 septembre 2019; 220(8):1255-1264.
137. Klein, N.P., Fireman, B., Goddard, K., Zerbo, O., Asher, J., Zhou, J., King, J., et Lewis, N. « LB15. Vaccine Effectiveness of Flucelvax Relative to Inactivated Influenza Vaccine During the 2017–18 Influenza Season in Northern California ». *Open Forum Infect Dis.* 2018; 5(Suppl 1):S764.
138. Forces Armées Des États-Unis, Armed Forces Health Surveillance Center. « Influenza-Like Illness (ILI) » [Internet]. 2015 [consulté le 15 juillet 2019]. Accès : <https://www.health.mil/Reference-Center/Publications/2015/10/01/Influenza-Like-Illness>
139. U.S. Food and Drug Administration. « Guidance for industry: Clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines » [Internet]. 2007

[consulté le 15 juillet 2019]. Accès :

<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm091990.pdf>

140. Skowronski, D.M., Janjua, N.Z., De Serres, G., Sabaiduc, S., Eshaghi, A., Dickinson, J.A., Fonseca, K., Winter, A.L., Gubbay, J.B., Kraiden, M., et Petric, M. « Low 2012-13 influenza vaccine effectiveness associated with mutation in the egg-adapted H3N2 vaccine strain not antigenic drift in circulating viruses ». *PloS one*. 2014; 9(3):e92153.
141. Zost, S.J., Parkhouse, K., Gumina, M.E., Kim, K., Perez, S.D., Wilson, P.C., Treanor, J.J., Sant, A.J., Cobey, S., et Hensley, S.E. « Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains ». *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017; 114(47):12578-83.
142. Wu, N.C., Zost, S.J., Thompson, A.J., Oyen, D., Nycholat, C.M., McBride, R., Paulson, J.C., Hensley, S.E., et Wilson, I.A. « A structural explanation for the low effectiveness of the seasonal influenza H3N2 vaccine ». *PLoS Pathogens*. 2017; 13(10):e1006682.
143. The Francis Crick Institute. « Worldwide Influenza Centre: Annual and Interim Reports – February 2018 interim report » [Internet]. 2018 [consulté le 15 juillet 2019]. Accès : <https://www.crick.ac.uk/research/worldwide-influenza-centre/annual-and-interim-reports/>
144. Union Européenne, Agence Européenne Des Médicaments. « Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006 » [Internet]. 2015 [consulté le 15 juillet 2019]. Accès : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/optaflu-h-c-758-p46-0052-epar-assessment-report_en.pdf
145. Union Européenne, Agence Européenne Des Médicaments. « Optaflu European Public Assessment Report: Scientific Discussion » [Internet]. 2007 [consulté le 15 juillet 2019]. Accès : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/optaflu-epar-scientific-discussion_en.pdf
146. U.S. Food and Drug Administration. Flucelvax Quadrivalent [Internet]. 2019 [consulté le 15 juillet 2019]. Accès : <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/flucelvax-quadrivalent>
147. U.S. Food and Drug Administration. « Flucelvax - Seqirus, Inc. 1.14.1.3 US Package Insert » [Internet]. 2019 [consulté le 15 juillet 2019]. Accès : <https://www.fda.gov/media/85322/download>
148. Bart, S., Cannon, K., Herrington, D., Mills, R., Forleo-Neto, E., Lindert, K., et Abdul, M.A. « Immunogenicity and safety of a cell culture-based quadrivalent influenza vaccine in adults: A phase III, double-blind, multicenter, randomized, non-inferiority study ». *Hum Vaccines Immunother*. 2016; 12(9):2278-88.
149. Hartvickson, R., Cruz, M., Ervin, J., Brandon, D., Forleo-Neto, E., Dagnew, A.F., Chandra, R., Lindert, K., et Mateen, A.A. « Non-inferiority of mammalian cell-derived quadrivalent subunit influenza virus vaccines compared to trivalent subunit influenza virus vaccines in healthy children: A phase III randomized, multicenter, double-blind clinical trial ». *Int J Infect Dis*. 2015; 41:65-72.

150. Moro, P.L., S. Winięcki, P. Lewis, T.T. Shimabukuro et M. Cano. Surveillance of adverse events after the first trivalent inactivated influenza vaccine produced in mammalian cell culture (Flucelvax) reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, 2013-2015. *Vaccine*. 2015; 33(45):6684-6688.
151. Bencharitiwong, R., Leonard, S., Tsai, T., et Nowak-Węgrzyn, A. « In vitro assessment of the allergenicity of novel MF59-adjuvanted pandemic H1N1 influenza vaccine produced in dog kidney cells ». *Hum Vaccin Immunother*. Juillet 2012; 8(7):863-865.
152. Wanich, N., Bencharitiwong, R., Tsai, T., et Nowak-Węgrzyn, A. « In vitro assessment of the allergenicity of a novel influenza vaccine produced in dog kidney cells in individuals with dog allergy ». *Ann Allergy Asthma Immunol*. Mai 2010; 104(5):426-433.
153. Mosca, F., E. Tritto, A. Muzzi, E. Monaci, F. Bagnoli, C. Iavarone, D. O'hagan, R. Rappuoli et E. De Gregorio. « Molecular and cellular signatures of human vaccine adjuvants ». *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(30):10501-6.
154. Calabro, S., Tortoli, M., Baudner, B., Pacitto, A., Cortese, M., O'hagan, D.T., De Gregorio, E., Seubert, A., et Wack, A. « Vaccine adjuvants alum and MF59 induce rapid recruitment of neutrophils and monocytes that participate in antigen transport to draining lymph nodes ». *Vaccine* 2011; 29(9):1812-23.
155. Seubert, A., Monaci, E., Pizza, M., et al. « The adjuvants aluminum hydroxide and MF59 induce monocyte and granulocyte chemoattractants and enhance monocyte differentiation toward dendritic cells ». *J Immunol*. 2008; 180(8):5402-12.
156. O'hagan, D.T., Rappuoli, R., De Gregorio, E., et al. « MF59 adjuvant: the best insurance against influenza strain diversity ». *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10(4):447-62.
157. Vesikari, T., Knuf, M., Wutzler, P., Karvonen, A., Kieninger-Baum, D., Schmitt, H.J., Baehner, F., Borkowski, A., Tsai, T.F, et Clemens, R. « Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children ». *N Engl J Med* 2011; 365:1406-16.
158. Vesikari, T., Groth, N., Karvonen, A., et al. « MF59 (R)-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD®) in children: Safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination ». *Vaccine*. 2009; 27:6291-5.
159. Vesikari, T., Pellegrini, M., Karvonen, A., Groth, N., Borkowski, A., O'hagan, D.T., et Podda, A. « Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant ». *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28:563-71.
160. Della Cioppa, G., Vesikari, T., Sokal, E., et al. « Trivalent and quadrivalent MF59 (R)-adjuvanted influenza vaccine in young children: A dose- and schedule-finding study. *Vaccine* ». 2011; 29:8696-704.
161. Zedda, L., Forleo-Neto, E., Vertruyen, A., Raes, M., Marchant, A., Jansen, W., Clouting, H., Arora, A., Beatty, M.E., Galli, G., et Del Giudice, G. « Dissecting the immune response to MF59-adjuvanted and nonadjuvanted seasonal influenza vaccines in children less than three years of age ». *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(1):73-8.
162. Nolan, T., Bravo, L., Ceballos, A., Mitha, E., Gray, G., Quiambao, B., Patel, S.S., Bizjajeva, S., Bock, H., Nazaire-Bermal, N., et Forleo-Neto, E. « Enhanced and

- persistent antibody response against homologous and heterologous strains elicited by a MF59-adjuvanted influenza vaccine in infants and young children ». *Vaccine*. 2014; 32(46):6146-56.
163. Vaarala, O., Vuorela, A., Partinen, M., Baumann, M., Freitag, T.L., Meri, S., Saavalainen, P., Jauhainen, M., Soliymani, R., Kirjavainen, T., et Olsen, P. « Antigenic differences between AS03 adjuvanted influenza A (H1N1) pandemic vaccines: implications for pandemrix-associated narcolepsy risk ». *PLoS One*. 2014; 9(12):e114361.
 164. DiazGranados C.A., Dunning A.J., Robertson C.A., et al. « Efficacy and Immunogenicity of High-Dose Influenza Vaccine in Older Adults by Age, Comorbidities, and Frailty ». *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:S37-8.
 165. Izurieta, H.S., Thadani, N., Shay, D.K., Lu, Y., Maurer, A., Foppa, I.M., Franks, R., Pratt, D., Forshee, R.A., Macurdy, T., et Worrall, C. « Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis ». *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(3):293-300.
 166. Falsey, A.R., Treanor, J.J., Tornieporth, N., et al. « Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older ». *J Infect Dis*. 2009; 200(2):172-80.
 167. Couch, R.B., Winokur, P., Brady, R., Belshe, R., Chen, W.H., Cate, T.R., Sigurdardottir, B., Hooper, A., Graham, I.L., Edelman, R., et He F. « Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects ». *Vaccine*. 2007; 25(44):7656-63.
 168. Keitel, W.A., Atmar, R.L., Cate, T.R., Petersen, N.J., Greenberg, S.B., Ruben, F., et Couch, R.B. « Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons ». *Arch Intern Med*. 2006; 166(10):1121-7.
 169. Sanofi Pasteur. « Study of Fluzone® influenza virus vaccine 2011-2012 formulation (intramuscular route) among adults ». 2013 [consulté le 9 octobre 2018]. Accès : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01430819>
 170. Tsang, P., Gorse, G.J., Strout, C.B., et al. « Immunogenicity and safety of Fluzone intradermal and high-dose influenza vaccines in older adults >65 years of age: A randomized, controlled, phase II trial ». *Vaccine*. 2014; 32(21):2507-17.
 171. Nace, D.A., Lin, C.J., Ross, T.M., Saracco, S., Churilla, R.M., et Zimmerman, R.K. « Randomized, controlled trial of high-dose influenza vaccine among frail residents of long-term care facilities ». *J Infect Dis*. 2015; 211(12):1915-24.
 172. DiazGranados, C.A., Dunning, A.J., Jordanov, E., Landolfi, V., Denis M., et Talbot, H.K. « High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season ». *Vaccine*. 2013; 31(6):861-6.

173. DiazGranados, C.A., Dunning, A.J. Kimmel, M., Kirby, D., Treanor, J., Collins, A., Pollak, R., Christoff, J., Earl, J., Landolfi, V., et Martin, E. « Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults ». *N Engl J Med*. 2014; 371(7):635-45.
174. Sanofi Pasteur. Fluzone^{MD} Haute Dose Quadrivalent – Monographie de produit [Internet]. 2019 [consulté le 15 septembre 2020]. Accès : <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=fr&code=99020>.
175. Chang, L.J., Meng, Y., Janosczyk, H., Landolfi, V., et Talbot, H.K. « Qhd00013 Study Group. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥65 years of age: A phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine* ». 16 septembre 2019; 37(39):5825-34.
176. Dunkle L.M., Izikson R., Patriarca P., et al. « Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older ». *N Engl J Med*. 2017;376(25):2427-36.
177. Belongia E.A., Levine M.Z., Olaiya O., et al. « Clinical Trial to Assess Immunogenicity of High-Dose, Adjuvanted, And Recombinant Influenza Vaccines against Cell-Grown A(H3N2) Viruses in Adults 65 to 74 Years, 2017–2018 ». *Vaccine*. 2020;38(15):3121-8.
178. Shinde V., Cai R., Plested J., et al. « Induction of Cross-Reactive Hemagglutination Inhibiting Antibody and Polyfunctional CD4+ T-Cell Responses by a Recombinant Matrix-M–Adjuvanted Hemagglutinin Nanoparticle Influenza Vaccine ». *Clinical Infectious Diseases*. 2020:Ciaa1673.
179. Dunkle L.M., Izikson R., Patriarca P.A., et al. « Randomized Comparison of Immunogenicity and Safety of Quadrivalent Recombinant Versus Inactivated Influenza Vaccine in Healthy Adults 18–49 Years of Age ». *J Infect Dis*. 2017;216(10):1219-26.
180. Wang W., Alvarado-Facundo E., Vassell R., et al. « Comparison of A(H3N2) Neutralizing Antibody Responses Elicited by 2018–2019 Season Quadrivalent Influenza Vaccines Derived from Eggs, Cells, and Recombinant Hemagglutinin ». *Clinical Infectious Diseases*. 2020:Ciaa1352.
181. Cowling B.J., Perera R.A.P.M., Valkenburg S.A., et al. « Comparative Immunogenicity of Several Enhanced Influenza Vaccine Options for Older Adults: A Randomized, Controlled Trial ». *Clin Infect Dis*. 2020;71(7):1704-14.
182. Gouma S., Zost S.J., Parkhouse K., et al. « Comparison of Human H3N2 Antibody Responses Elicited by Egg-Based, Cell-Based, and Recombinant Protein-Based Influenza Vaccines during the 2017-2018 Season ». *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1447-53.
183. Dawood F.S., Naleway A.L., Flannery B., Levine M.Z., Murthy K., Sambhara S., Gangappa S., Edwards L., Ball S., Grant L., Belongia E., et al. « Comparison of the Immunogenicity of Cell Culture-Based and Recombinant Quadrivalent Influenza Vaccines to Conventional Egg-Based Quadrivalent Influenza Vaccines Among Healthcare Personnel Aged 18–64 Years: A Randomized Open-Label Trial ». *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 10.
184. Union Européenne, Agence Européenne Des Médicaments. « Assessment Report: Supemtek ». 2020; Accès : <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment->

- Report/Supemtek-Epar-Public-Assessment-Report_En.Pdf. [consulté le 28 septembre 2021].
185. Woo E.J., Moro P.L. « Postmarketing Safety Surveillance Of Quadrivalent Recombinant Influenza Vaccine: Reports To The Vaccine Adverse Event Reporting System ». *Vaccine*. 2021;39(13):1812-7.
 186. Cowling B.J., Thompson M.G., Ng T.W.Y., et al. « Comparative Reactogenicity of Enhanced Influenza Vaccines in Older Adults ». *J Infect Dis*. 2020;222(8):1383-91.
 187. Grohskopf, L.A., Sokolow, L.Z., Fry, A.M., Walter, E.B., et Jernigan, D.B. « Update: ACIP recommendations for the use of quadrivalent live attenuated influenza vaccine (LAIV4) — United States, 2018–19 influenza season ». *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018; 67(22):643-5.
 188. CCNI. Recommandations relatives à l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué (FluMist^{MD}) : Déclaration complémentaire sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, vol. 37 (DCC-7), p. 1-77, 2011.
 189. Block, S.L., Falloon, J., Hirschfield, J.A., Krilov, L.R., Dubovsky, F., Yi, T., et Belshe, R.B. « Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children ». *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(7):745-51.
 190. Block, S.L., Yi, T., Sheldon, E., et al. « A randomized, double-blind noninferiority study of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in adults ». *Vaccine*. 2011; 29(50):9391-7.
 191. Medimmune. « A randomized, partially blind active controlled study to evaluate the immunogenicity of MEDI8662 in adults 18-49 years of age ». 2011 [consulté le 9 octobre 2018]. Accès : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00952705?term=MEDI8662&rank=1>
 192. ASPC. Recommandation sur le recours au vaccin vivant atténué contre l'influenza (VVAI) chez les personnes infectées par le VIH. CCNI. 2020. Accès : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-ccni/vaccin-vivant-attenué-influenza-personnes-infectees-vih.html>
 193. Ritzwoller, D.P., Bridges, C.B., Shetterly, S., Yamasaki, K., Kolczak, M., et France, E.K. « Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses ». *Pediatrics* 2005; 116(1):153-9.
 194. Neuzil, K.M., Jackson, L.A., Nelson, J., Klimov, A., Cox, N., Bridges, C.B., Dunn, J., Destefano F., et Shay, D. « Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8-year-old children ». *J Infect Dis*. 2006; 194(8):1032-9.
 195. Shuler, C.M., Iwamoto, M., Bridges, C.B., Marin, M., Neeman, R., Gargiullo, P., Yoder, T.A., Keyserling, H.L., et Terebuh, P.D. « Vaccine effectiveness against medically attended, laboratory-confirmed influenza among children aged 6 to 59 months, 2003-2004 ». *Pediatrics* 2007; 119(3):e587-95.

196. Allison, M.A., Daley, M.F., Crane, L.A., Marin, M., Neeman, R., Gargiullo, P., Yoder, T.A., Keyserling, H.L., et Terebuh, P.D. « Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003-2004 season. *J Pediatr.* 2006; 149(6):755-62.
197. Skowronski, D.M., T.S. Hottes, G. De Serres, B.J. Ward, N.Z. Janjua, S. Sabaiduc, T. Chan et M. Petric. « Influenza B/Victoria antigen induces strong recall of B/Yamagata but lower B/Victoria response in children primed with two doses of B/Yamagata ». *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(10):833-9.
198. ASPC. GCI : Partie 1 – Information clé sur l'immunisation : Calendrier d'administration des vaccins. 2017 [consulté le 9 octobre 2018]. Accès : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-1-information-cle-immunisation/page-10-calendrier-administration-vaccins.html>
199. Nascimento Silva, J.R., Camacho, L.A., Siqueira, M.M., Freire, M.D.S., Castro, Y.P., Maia, M.D.L.S., Yamamura, A.M.Y., Martins, R.M., et Leal, M.D.L.F. « Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella ». *Vaccine.* 2011;29(37):6327-34.
200. Stefano, I., Sato, H.K., Pannuti, C.S., Omoto, T.M., Mann, G., Freire, M.S., Yamamura, A.M., Vasconcelos, P.F., Oselka, G.W., Weckx, L.W., et Salgado. M.F. « Recent immunization against measles does not interfere with the sero-response to yellow fever vaccine ». *Vaccine.* 1999; 17(9-10):1042-6.
201. Tauraso, N.M., Myers, M.G., Nau, E.V., O'brien, T.C., Spindel, S.S., et Trimmer, R.W. « Effect of interval between inoculation of live smallpox and yellow-fever vaccines on antigenicity in man ». *J Infect Dis.* 1972; 126(4):362-71.
202. Verstraeten, T., Jumaan, A.O., Mullooly, J.P., Seward, J.F., Izurieta, H.S., Destefano, F., Black, S.B., et Chen, R.T. « A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination ». *Pediatrics.* 2003; 112(2):e98-103.
203. Institute of Medicine of the National Academies. « Immunization safety review: influenza vaccines and neurological complications ». Washington, D.C.: National Academy of Sciences. 2008.
204. Sivadon-Tardy, V., Orlikowski, D., Porcher, R., Sharshar, T., Durand, M.C., Enouf, V., Rozenberg, F., Caudie, C., Annane, D., Van Der Werf, S., Lebon, P., et al. « Guillain-Barré syndrome and influenza virus infection ». *Clin Infect Dis.* 2009; 48(1):48-56.
205. Stowe, J., Andrews, N., Wise, L., et al. « Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenza like illness using the United Kingdom General Practice Research Database ». *Am J Epidemiol.* 2009; 169(3):382-8.
206. Tam, C.C., O'brien, S.J., Petersen, I., et al. « Guillain-Barré syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database ». *PLOS One* 2007; 2(4):e344.

207. Andrews, N., Stowe, J., Al-Shahi Salman, R., *et al.* « Guillain-Barré syndrome and H1N1 (2009) pandemic influenza vaccination using an AS03 adjuvanted vaccine in the United Kingdom: self-controlled case series ». *Vaccine* 2011; 29(45):7878-82.
208. Statistique Canada. 2014. Tableau 051-0001, Estimations de la population, selon le groupe d'âge et le sexe au 1^{er} juillet, Canada, provinces et territoires, annuel (personnes sauf indication contraire). Base de données CANSIM [consulté le 9 octobre 2018]. Accès : <http://www.statcan.gc.ca/tables-tableaux/sum-som/l02/cst01/demo10a-fra.htm>
209. Tran D., Vaudry, W., Moore, D., *et al.* « Hospitalization for Influenza A Versus B. *Pediatrics* ». 2016; 138(3):e20154643.
210. CDC. « Estimates of deaths associated with seasonal influenza -- United States, 1976-2007 ». *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59(33):1057-62. Accès : <https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Guidance-for-Industry--Clinical-Data-Needed-to-Support-the-Licensure-of-Seasonal-Inactivated-Influenza-Vaccines.pdf>
211. Cromer, D., Van Hoek, A.J., Jit, M., *et al.* « Assessment report: Supemtek [Internet]. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy ». *J Infect.* 2014; 68(4):363-71. 2021. Accès : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/supemtek-epar-public-assessment-report_en.pdf

Annexe A : Caractéristiques des vaccins contre l'influenza offerts au Canada, 2022-2023^a

| Nom du produit (fabricant) | Caractéristique du vaccin | | | | | | | | | |
|---|------------------------------|---------------------------------------|---|---|----------|--|--|-----------------------------------|---|----------------------------------|
| | Type de vaccin | Voie d'administration | Groupe d'âge pour lequel le vaccin est approuvé | Quantité d'antigènes de chacune des souches | Adjuvant | Présentations offertes | Durée de conservation des fioles multidoses après perforation | Thimérosal | Antibiotiques (traces) | Milieu où est préparé le vaccin |
| Quadrivalent | | | | | | | | | | |
| Flulaval^{MD} Tetra (GSK) | VII4-SD (à virion fragmenté) | IM | 6 mois et plus | 15 µg de HA par dose de 0,5 mL | Aucun | Fioles multidoses de 5 mL | 28 jours | Oui (fioles multidoses seulement) | Aucun | Œufs d'oiseaux |
| Fluzone^{MD} Quadrivalent (Sanofi Pasteur) | VII4-SD (à virion fragmenté) | IM | 6 mois et plus | 15 µg de HA par dose de 0,5 mL | Aucun | Fioles multidoses de 5 mL Seringues préremplies à dose unique sans aiguille | Jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la fiole | Oui (fioles multidoses seulement) | Aucun | Œufs d'oiseaux |
| Afluria^{MD} Tetra (Seqirus) | VII4-SD (à virion fragmenté) | IM | 5 ans et plus | 15 µg de HA par dose de 0,5 mL | Aucun | Fioles multidoses de 5 mL Seringues préremplies à dose unique sans aiguille | Jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la fiole | Oui (fioles multidoses seulement) | Néomycine et polymyxine B | Œufs d'oiseaux |
| Influvac^{MD} Tetra (BGP Pharma ULC, à titre de Mylan faisant affaire sous le nom de Viartis Canada) | VII4-SD (sous-unitaire) | IM ou injection sous-cutanée profonde | 6 mois et plus | 15 µg de HA par dose de 0,5 mL | Aucun | Seringues préremplies à dose unique avec ou sans aiguille | Sans objet | Non | Gentamicine ou néomycine et polymyxine B ^D | Œufs d'oiseaux |
| Flucelvax^{MD} Quad (Seqirus) | VII4-cc (sous-unitaire) | IM | 6 mois et plus | 15 µg de HA par dose de 0,5 mL | Aucun | Fioles multidoses de 5 mL Seringues préremplies à dose unique sans aiguille | 28 jours | Oui (fioles multidoses seulement) | Aucun | Culture cellulaire (mammalienne) |

| Nom du produit (fabricant) | Caractéristique du vaccin | | | | | | | | | |
|---|--------------------------------|-----------------------|---|--|----------|---|---|------------|-------------------------|---|
| | Type de vaccin | Voie d'administration | Groupe d'âge pour lequel le vaccin est approuvé | Quantité d'antigènes de chacune des souches | Adjuvant | Présentations offertes | Durée de conservation des fioles multidoses après perforation | Thimérosal | Antibiotiques (traces) | Milieu où est préparé le vaccin |
| Fluzone^{MD} Haute dose Quadrivalent (Sanofi Pasteur) | VII4-HD (à virion fragmenté) | IM | 65 ans et plus | 60 µg d'HA par dose de 0,7 mL | Aucun | Seringues préremplies à dose unique sans aiguille | Sans objet | Non | Aucun | Oeufs d'oiseaux |
| Supemtek^{MC} (Sanofi Pasteur) | VAR4 (protéines recombinantes) | IM | 18 ans et plus | 45 µg d'HA par dose de 0,5 mL | Aucun | Seringues préremplies à dose unique sans aiguille | Sans objet | Non | Aucun | Recombinant (exprimé par un vecteur d'insectes) |
| FluMist^{MD} Quadrivalent (AstraZeneca) | VVAI4 (vivant atténué) | Intranasale | 2 à 59 ans | 10 ^{6,5-7,5} UFF de virus vivants atténués et réassortis par dose de 0,2 mL (administrée sous forme de dose de 0,1 mL dans chaque narine) | Aucun | Vaporisateur de verre prérempli à usage unique | Sans objet | Non | Gentamicine | Oeufs d'oiseaux |
| Trivalent | | | | | | | | | | |
| Fluad Pédiatrique^{MD} et Fluad^{MD} (Seqirus) | VII3-Adj (sous-unitaire) | IM | Enfants : 6 à 23 mois Adultes : 65 ans et plus | Enfants : 7,5 µg de HA par dose de 0,25 mL Adultes : 15 µg de HA par dose de 0,5 mL | MF59 | Seringues préremplies à dose unique sans aiguille | Sans objet | Non | Kanamycine et néomycine | Oeufs d'oiseaux |

Abréviations : UFF : unités de foyers fluorescents; HA : hémagglutinine; VII3-Adj : vaccin trivalent inactivé contre l'influenza avec adjuvant, à base d'œufs; VII4-cc : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à dose standard, issu de cultures cellulaires; VII4-SD : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à dose standard, à base d'œufs; IM : intramusculaire; VVAI4 : vaccin quadrivalent vivant atténué contre l'influenza; VAR4 : vaccin antigrippal recombinant quadrivalent; NA : neuraminidase.

^a Voir la monographie pour obtenir des renseignements complets sur la composition de chaque vaccin autorisé au Canada, y compris les autres ingrédients non médicinaux, ainsi qu'une brève description de sa fabrication.

^b N'administrer de la néomycine et de la polymyxine B que s'il est impossible d'utiliser de la gentamicine. On n'observe aucune trace de néomycine ni de polymyxine B lorsqu'on administre de la gentamicine.