





# **Choix des vaccins à utiliser dans le programme de vaccination contre l'influenza au Québec**

**COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC**

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Octobre 2018

**AUTEUR**

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

**RÉDACTEURS**

Rodica Gilca

Gaston De Serres

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

**MISE EN PAGE**

Marie-France Richard, Direction des risques biologiques et de la santé au travail

**ÉDITION**

Unité des communications et de la documentation

*Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : [droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.*

Dépôt légal – 4<sup>e</sup> trimestre 2018  
Bibliothèque et Archives nationales du Québec  
ISBN : 978-2-550-83012-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2018)

## Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

### Membres actifs du CIQ

Julie Bestman-Smith, Département de microbiologie infectiologie, Centre hospitalier universitaire de Québec, Hôpital de l'Enfant Jésus, Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec

François Boucher, Département de pédiatrie, Centre mère-enfant Soleil, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec-CHUL)

Nicholas Brousseau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec, Direction de santé publique du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale

Alex Carignan, Département de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke

Gaston De Serres, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Rodica Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Vladimir Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Maryse Guay, Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Caroline Quach, CHU Sainte-Justine, Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal

Chantal Sauvageau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

Bruce Tapiéro, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal

### Membres de liaison

Dominique Biron, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec, Clinique pédiatrique Sainte-Foy

Ngoc Yen Giang Bui, Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Hélène Gagné, représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay-Lac-Saint-Jean, Direction de santé publique

Catherine Guimond, représentante, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre

Marc Lebel, Association des pédiatres du Québec, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

**Membres d'office**

Patricia Hudson, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Monique Landry, Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Richard Marchand, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Eveline Toth, Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Bruno Turmel, Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

## Table des matières

Liste des tableaux et figures.....	V
Liste des sigles et acronymes .....	VII
Résumé .....	1
<b>1 Contexte.....</b>	<b>3</b>
<b>2 Vaccin trivalent inactivé contre l'influenza (VTI) contenant l'adjuvant MF59 .....</b>	<b>5</b>
2.1 Le vaccin contenant l'adjuvant MF59 chez les adultes de 65 ans et plus .....	5
2.2 Le vaccin pédiatrique contenant l'adjuvant MF59 .....	6
<b>3 Vaccin quadrivalent.....</b>	<b>9</b>
<b>4 Vaccin vivant atténué contre l'influenza .....</b>	<b>13</b>
<b>5 Vaccin Fluzone à haute dose (HD).....</b>	<b>15</b>
<b>6 Recommandations .....</b>	<b>21</b>
Références .....	23
Synthèse des déclarations d'intérêts des membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) .....	27



## Liste des tableaux et figures

Tableau 1	Estimations de l'EVR présentées par Vesikari et collab., 2018 et EVR dérivées à partir des données disponibles dans l'article.....	8
Tableau 2	Réduction marginale absolue du nombre de cas d'influenza B qu'aurait permis l'utilisation d'un VQI plutôt que le VTI par saison pour la période 2000 à 2018 au Canada en assumant que le VQI ajoute 20 % d'efficacité absolue pour la lignée non incluse dans le VTI.....	10
Tableau 3	Incidence de l'influenza parmi les participants ayant reçu différents types de vaccin à partir de Skowronski et collab., 2016 .....	16
Tableau 4	Estimations de l'efficacité vaccinale relative (IC à 95 %) du vaccin Fluzone HD en comparaison avec le vaccin Fluzone DS disponibles à ce jour, pour différentes issues et différentes saisons influenza .....	18



## Liste des sigles et acronymes

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CHSLD	Centres d'hébergement de soins de longue durée
CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
CIRN	Canadian Influenza Research Network
ECR	Essai clinique randomisé
EMA	Agence européenne des médicaments (EMA)
EV	Efficacité vaccinale
EVR	Efficacité vaccinale relative
Fluzone HD	Vaccin Fluzone à haute dose
DS	Dose standard
IC	Intervalle de confiance
MCI	Manifestations cliniques indésirables
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PIIQ	Programme d'immunisation contre l'influenza au Québec
SAG	Syndrome d'allure grippale
SOS	Serious Outcomes Surveillance Network
SPSN	Sentinel Practitioner Surveillance Network
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
TMG	Titres moyens géométriques
VQI	Vaccin quadrivalent contre l'influenza
VTI	Vaccins trivalents inactivés
VVAI	Vaccin vivant atténué contre l'influenza



## Résumé

Dans le contexte de l'avis du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) sur la révision du Programme d'immunisation contre l'influenza au Québec (PIIQ), le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Institut national de santé publique du Québec un avis sur le choix du ou des vaccins à utiliser pour les clientèles ciblées par le PIIQ.

Des avis sur les formulations des vaccins antigrippaux offerts au Canada ont été produits par le CIQ en 2011 (vaccin contenant l'adjuvant MF59 destiné aux personnes âgées de 65 ans et plus), en 2014 (vaccin quadrivalent contre l'influenza [VQI]), et en 2016 (vaccin à haute dose et vaccin vivant atténué). Ce rapport résume les nouvelles données scientifiques devenues disponibles après la publication de ces avis, ainsi que les informations concernant le vaccin avec l'adjuvant MF59 pédiatrique pour lequel le CIQ ne s'était pas prononcé.

Après considérations des nouveaux éléments scientifiques cités tout au long de ce document, les recommandations du CIQ sont les suivantes :

Pour le vaccin contenant l'adjuvant MF59 (FLUAD) chez les personnes âgées, l'avis du CIQ de 2011 mentionnait qu'il causait plus de manifestations cliniques indésirables (MCI) et qu'il avait un coût plus élevé et des procédures d'entreposage plus complexes que les autres vaccins trivalents inactivés (VTI) utilisés au Canada. En l'absence de preuve de haute qualité d'une efficacité supérieure par rapport aux autres VTI, le CIQ ne pouvait recommander son utilisation préférentielle pour les personnes âgées de 65 ans et plus. Étant donné que les nouvelles études publiées depuis 2011 comportent des limites méthodologiques importantes, le CIQ maintient sa recommandation de 2011. Pour le vaccin avec l'adjuvant MF59 pédiatrique, il pourrait être plus efficace que le vaccin sans adjuvant chez les jeunes enfants, mais sa réactogénicité est augmentée. Le CIQ considère que les données sont insuffisantes à ce jour pour recommander son utilisation préférentielle.

Pour le vaccin vivant atténué contre l'influenza administré par voie intranasale, l'avis de 2016 mentionnait que le programme pouvait utiliser indifféremment ce vaccin ou le vaccin injectable pour la vaccination des jeunes de 2 à 17 ans. Les données scientifiques récentes restent en faveur de cette approche et le CIQ maintient donc cette recommandation.

Pour le VQI, le CIQ concluait dans son avis de 2014 que si le prix du vaccin quadrivalent restait identique au prix du trivalent ou était majoré de 10 % par rapport au VTI, il pourrait recommander son utilisation. Avec la mise à jour des calculs, le VQI offre une protection additionnelle à celle du VTI lors de certaines saisons, mais cette amélioration reste modeste et plus faible que celle estimée dans l'avis du CIQ de 2014. Compte tenu de la faible efficacité vaccinale additionnelle du VQI par rapport au VTI, le coût par cas additionnel évité par le VQI serait beaucoup plus élevé que le coût moyen par cas évité avec le VTI. Cependant, comme l'incidence de l'influenza B est plus élevée chez les enfants que chez les adultes, le bénéfice du VQI est plus intéressant chez les enfants. Dans le contexte actuel, le CIQ recommande donc de continuer à utiliser le VQI chez les enfants et le VTI chez les adultes.

Enfin, le vaccin HD offre une protection légèrement meilleure que celle du vaccin à dose standard lors de la plupart des saisons grippales pour les personnes âgées de 65 ans et plus, mais l'augmentation des coûts liés à ce vaccin est très élevée. Les analyses économiques concernant ce vaccin ne sont pas convaincantes et des preuves scientifiques additionnelles sont nécessaires avant de recommander son utilisation préférentielle dans le cadre du programme public d'immunisation contre l'influenza du Québec.



## 1 Contexte

Dans le contexte de l'avis du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) sur la révision du Programme d'immunisation contre l'influenza au Québec (PIIQ), le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Institut national de santé publique du Québec un avis sur le choix du ou des vaccins à utiliser pour les clientèles ciblées par le PIIQ.

Des avis sur les formulations des vaccins antigrippaux offerts au Canada ont été produits par le CIQ en 2011 (vaccin contenant l'adjuvant MF59 destiné aux personnes âgées de 65 ans et plus), en 2014 (vaccin quadrivalent), et en 2016 (vaccin à haute dose et vaccin vivant atténué). Ce rapport résume les nouvelles données scientifiques devenues disponibles après la publication de ces avis, ainsi que les informations concernant le vaccin avec l'adjuvant MF59 pédiatrique pour lequel le CIQ ne s'était pas prononcé.



## 2 Vaccin trivalent inactivé contre l'influenza (VTI) contenant l'adjuvant MF59

### 2.1 Le vaccin contenant l'adjuvant MF59 chez les adultes de 65 ans et plus

---

Le vaccin contenant l'adjuvant MF59 FLUAD® (Seqirus, auparavant Novartis) a été homologué au Canada en septembre 2011. C'est un vaccin sous-unitaire inactivé à dose standard contenant l'adjuvant MF59.

Dans son avis de 2011(1), le CIQ mentionnait que le vaccin FLUAD présentait plus de manifestations cliniques indésirables (MCI), un coût plus élevé et des procédures d'entreposage plus complexes que les autres vaccins trivalents inactivés (VTI) utilisés au Canada, et qu'il devrait démontrer un bénéfice supérieur en termes d'efficacité pour être utilisé de façon préférentielle. Il n'existait à ce moment aucun essai clinique randomisé (ECR) qui comparait directement la protection conférée par le FLUAD contre les conséquences directes de l'influenza (infection, hospitalisation ou décès) à la protection conférée par d'autres vaccins. Les études visant à démontrer un bénéfice supérieur du FLUAD étaient soit indirectes (d'immunogénicité) ou basées sur des études d'observation de faible qualité. Le CIQ avait conclu en 2011 que le FLUAD n'était pas inférieur en termes d'immunogénicité aux autres VTI, mais que la preuve d'une efficacité supérieure par rapport aux autres VTI était insuffisante pour recommander son utilisation préférentielle pour les personnes âgées.

Une revue initiale de la littérature portant sur l'efficacité du FLUAD chez les adultes âgés de 65 ans et plus a été réalisée par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) en mars 2011(2). Plusieurs mises à jour ont été effectuées, dont la dernière publiée en mai 2018(3). En plus des articles présentés dans l'avis du CIQ de 2011, 5 articles additionnels (toutes des études d'observation) ont été repérés lors de ces révisions (Mannino et collab., 2012(4), Van Buynder et collab., 2013(5), Gasparini et collab., 2013(6), Puig-Barbera et collab., 2013(7), et Spadea et collab., 2014(8)), ainsi que des données présentées lors d'une communication à une conférence scientifique du groupe Serious Outcomes Surveillance (SOS) Network of the Canadian Influenza Research Network (CIRN)(9). Selon ces études, il semble que le risque d'hospitalisation pour l'influenza soit moindre chez les personnes âgées qui reçoivent le vaccin contenant l'adjuvant MF59 que chez les sujets qui reçoivent un vaccin sans adjuvant. Cependant, toutes ces études comportent des limites méthodologiques importantes mentionnées dans les revues de la littérature du CCNI. D'autres limites de l'étude de Mannino et collab, 2012(4) et de l'étude de Van Buynder et collab., 2013(5) ont été mises en évidence dans des lettres à l'éditeur.

La dernière mise à jour du CCNI n'a pas identifié de nouvelles preuves susceptibles de justifier des modifications aux conclusions des revues précédentes et a conclu que les données probantes sont insuffisantes pour affirmer que le vaccin FLUAD est plus efficace pour réduire le risque d'hospitalisation attribuable à la grippe chez les personnes âgées comparativement aux personnes ayant reçu un VTI sans adjuvant.

## 2.2 Le vaccin pédiatrique contenant l'adjuvant MF59

---

Le vaccin antigrippal FLUAD pédiatrique a été homologué au Canada en novembre 2014 pour utilisation chez les enfants âgés de 6 mois à 23 mois.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée par le CCNI en prévision de la disponibilité de ce vaccin dans un groupe d'âge plus large (enfants âgés de 6 à 72 mois) puisque les indications du produit pour le Canada n'étaient pas connues au moment de la revue(10). Selon cette revue, le FLUAD pédiatrique est probablement plus immunogène que le VTI sans adjuvant chez les enfants âgés de 6 à 72 mois. Une dose unique de FLUAD pédiatrique est plus immunogène qu'une dose unique de VTI. Cependant, l'administration de deux doses du FLUAD pédiatrique reste nécessaire pour obtenir une réponse immunitaire satisfaisante contre l'influenza de type B. En l'absence de seuil immunologique de protection bien défini contre les conséquences directes de l'influenza, il n'est pas clair dans quelle mesure la supériorité immunologique du FLUAD pédiatrique correspondrait à une protection clinique accrue.

Selon la même revue du CCNI, les données sur l'innocuité du FLUAD pédiatrique chez les enfants concordaient avec celles chez les adultes, le vaccin avec adjuvant étant plus réactogène que le VTI sans adjuvant chez les enfants âgés de 6 à 72 mois. L'administration du FLUAD pédiatrique était associée à 10 à 15 % plus de réactions locales et systémiques sollicitées comparativement aux VTI sans adjuvant. La plupart des réactions étaient légères et tendaient à disparaître rapidement, les réactions graves étaient rares. Le CCNI mentionne que toutes les études examinées avaient des tailles d'échantillon trop petites pour permettre de détecter des MCI cliniquement significatives mais rares.

Au moment de la revue du CCNI, un seul ECR de Vesikari et collab., 2011 avait comparé le FLUAD pédiatrique à un VTI sans adjuvant chez les enfants de 6 à 72 mois(11). Cet ECR financé par le manufacturier a été mené pendant les saisons 2007-08 en Allemagne (654 enfants) et 2008-09 en Allemagne et en Finlande (1 949 enfants). Les participants ont été randomisés en 3 groupes de comparaison : FLUAD pédiatrique, vaccin VTI sans adjuvant (sous-unitaire la 1<sup>re</sup> saison, fragmenté la 2<sup>e</sup> saison), ou vaccin comparateur non-influenza. Les enfants en bonne santé et sans historique de vaccination contre l'influenza étaient admissibles à l'étude; tous les enfants ont reçu 2 doses de vaccin. L'efficacité vaccinale (EV) contre une infection à l'influenza confirmée par un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) a été estimée à 86 % (intervalle de confiance à 95 % (IC95 %), 74 à 93 %) pour le FLUAD pédiatrique, et à 43 % (IC95 %, 15 à 61 %) pour le VTI sans adjuvant. L'efficacité vaccinale relative (EVR, FLUAD pédiatrique comparé au VTI sans adjuvant) a été de 75 % (IC95 %, 55 à 87 %). Chez les enfants de 6 à 23 mois, l'EV du FLUAD pédiatrique a été estimée à 77 % (IC95 %, 37 à 92 %), celle du VTI sans adjuvant à 11 % (IC95 %, -89 à 58 %), et l'EVR à 73 % (IC95 %, 29 à 90 %).

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a repéré un certain nombre de problèmes dans cette étude pendant une inspection des bonnes pratiques cliniques menée dans le cadre du processus d'autorisation en Europe, dans 3 centres participant à l'étude (un centre clinique en Allemagne, un centre clinique en Finlande, et un laboratoire de référence en Allemagne)(12). Les problèmes identifiés (3 critiques, 36 majeurs, 52 mineurs) étaient liés à la conduite de cette étude, à la qualité des données et au traitement de celles-ci. Les auteurs de l'étude originale avaient alors effectué une nouvelle analyse de l'efficacité du vaccin en excluant les données issues des centres problématiques, et n'avaient rapporté aucun changement important par rapport aux résultats originaux(13). Cependant, les vérificateurs étaient d'avis que, compte tenu de la nature des lacunes repérées dans les centres ayant fait l'objet de l'inspection, elles auraient pu être constatées dans

d'autres centres participant à l'étude ne faisant pas l'objet de vérification. Par conséquent, malgré la nouvelle analyse des données effectuée par le manufacturier, il persiste un doute quant aux résultats de l'étude à cause de la façon dont celle-ci avait été menée.

De plus, l'EV du VTI sans adjuvant comparateur chez les enfants de 6-23 mois était très faible, soit de 11 % (IC95 %, -89 à 58 %) contre toute souche de l'influenza, et de 2 % (IC95 %, -129 à 58 %) pour les souches appariées au vaccin. Étant donné les valeurs faibles d'EV du vaccin comparateur, l'EVR du FLUAD pédiatrique dans cette étude était très élevée et serait fortement réduite avec un vaccin comparateur sans adjuvant plus efficace. Par exemple, le vaccin quadrivalent de GlaxoSmithKline qui ne contient pas d'adjuvant a démontré, lors d'un essai randomisé chez plus de 12 000 enfants de 6 à 35 mois se déroulant entre le 1<sup>er</sup> octobre 2011 et le 31 décembre 2014 dans plusieurs pays de l'hémisphère Nord et des pays subtropicaux, une efficacité de 50 % contre toute infection à influenza(14). De plus, la dose de 0,25 mL du vaccin comparateur, administrée aux enfants de moins de 36 mois dans le cadre de l'étude de Vesikari et collab. est inférieure à la dose de 0,5 mL de vaccin antigrippal sans adjuvant recommandée au Canada pour les enfants de 6 à 23 mois et qui amène une meilleure immunogénicité et possiblement une meilleure protection. Dans le contexte canadien, l'EVR du FLUAD pédiatrique pourrait donc être inférieure à ce qui a été rapporté par Vésikari et collab.

Les résultats d'un deuxième ECR de Vesikari et collab., aussi financé par le manufacturier, ont été publiés en mai 2018(15). Dans cette étude, des enfants de 6 mois à 5 ans avaient reçu un vaccin quadrivalent contre l'influenza (VQI) contenant l'adjuvant MF59 (5 278 enfants), un VTI sans adjuvant (saison 1, 2013-14) ou un VQI sans adjuvant (saison 2, 2014-15) (5 193 enfants). Cet ECR a été mené dans plusieurs pays (Finlande, États-Unis, Canada, Italie, Pologne, Espagne, Philippines, Thaïlande, et Taiwan) et incluait 146 centres. Deux saisons influenza (2013-14 et 2014-15) ont été incluses dans l'étude, mais la grande majorité des participants (86 %) a été recrutée pendant la saison 2014-15. Les participants naïfs (ayant reçu moins de 2 doses auparavant, environ 2/3 des participants) ont reçu 2 doses de vaccin et le reste des participants a reçu une dose unique. Les enfants de 6 à 35 mois ont reçu 1 ou 2 doses de 0,25 mL; ceux de 3 à 5 ans une ou 2 doses de 0,5 mL. L'EVR a été calculée à partir du jour 21 après la dernière dose du vaccin.

L'EVR contre une infection à l'influenza confirmée par TAAN (peu importe la souche) dans la cohorte totale (6 mois à 5 ans) a été nulle (-0,67 % (IC95 %, -19,81 à 15,41 %)), variant de -54 % (IC95 %, -256 à 33 %) pour la souche B/Victoria à -1,3 % (IC95 %, -23 à 17 %) pour la souche A/H3N2 et à 59 % (IC95 %, 2,06 à 83,16 %) pour la souche A/H1N1. Des différences importantes selon l'âge ont été observées : 1) chez les enfants de 6 à 23 mois, l'EVR était de 31,4 % (IC95 %, 3 à 51 %) ; 2) chez les enfants de 2 à 5 ans, l'EVR était de -15 % (IC95 %, -41 à 6 %). L'effet observé était dû majoritairement à la souche A(H3N2) qui était prédominante (> 80 %) pendant la saison 2014-15.

Certains résultats de cette étude suscitent des questionnements. Tout d'abord, une différence importante a été observée entre les 2 groupes d'âge (6 à 23 mois et 2 à 5 ans). Il n'est pas clair si l'analyse dans le groupe d'âge de 6 à 23 mois était prévue au protocole ou si elle a été faite *a posteriori*. Dans le premier article de Vesikari et collab., 2011(11), les résultats sont présentés pour les groupes d'âge de 6 à 35 mois et 36 à 72 mois, correspondant à la différence entre les doses de vaccin utilisées (0,25 mL et 0,5 mL). Dans le matériel supplémentaire de l'article de 2018, on peut trouver des données sur l'EVR dans les groupes d'âge de 6 à 35 mois (4 % (IC95 %, -24 à 26 %)), et de 3 à 5 ans (IC95 %, -5 % (IC95 %, -33 à 17 %)). La différence importante entre l'estimé ponctuel de l'EVR dans le groupe de 6 à 23 mois (31 %) et celui de 6 à 35 mois (4 %) suggère que l'EVR dans le groupe de 24 à 35 mois est négatif (augmentation du risque chez les enfants vaccinés). De fait, à partir des données disponibles dans la publication, dans le groupe d'âge de 24 à 35 mois, l'EVR non

ajustée est négative et estimée à -43 %. Les EVR non ajustées calculées à partir des données de la publication et les EVR ajustées présentées par les auteurs sont très proches l'une de l'autre. Les raisons de la différence importante de l'EVR dans le groupe d'âge de 6 à 23 mois (EVR ajustée 31 %) et le groupe suivant d'âge de 24 à 35 mois (EVR estimée -43 %) ne sont pas claires.

**Tableau 1 Estimations de l'EVR présentées par Vesikari et collab., 2018 et EVR dérivées à partir des données disponibles dans l'article**

Issue	Âge			
	6 à 23 mois (tableau 3 de l'article)	24 à 35 mois (données dérivées)	6 à 35 mois (tableau s2 de l'article)	3 à 5 ans (tableau s2 de l'article)
Vaccin quadrivalent contenant l'adjuvant, cas influenza/population suivie	4,2 % (55/1299)	5,1 % (60/1 185)	4,6 % (115/2 484)	5,0 % (141/2 794)
Vaccin comparateur, cas influenza/population suivie	5,9 % (79/1 339)	3,5 % (40/1 132)	4,8 % (119/2 471)	4,9 % (133/2 722)
EVR non ajustée, toute souche (dérivée)	28,2 %	-43,3 %	3,9 %	-3,3 %
EVR ajustée selon les auteurs (IC95 %)	31,37 % (3,14 à 51,38 %)	ND	4,03 % (-24,02 à 25,74 %)	-4,88 % (-32,94 à 17,26 %)

En gris : dérivé à partir des données présentées par les auteurs dans l'article(15).

ND : non disponible.

Deuxièmement, les auteurs présentent une sous-analyse de l'EVR précoce (entre 14 jours après la 1<sup>re</sup> dose et avant la 2<sup>e</sup> dose) chez les enfants naïfs; elle est estimée à 70,56 % (IC95 %, 35,19 à 86,62 %). Dans le même groupe (enfants naïfs), l'EVR à partir du jour 21 après l'administration de la 2<sup>e</sup> dose est de 5,80 % (IC95 %, -16,91 à 24,10 %). Les auteurs mettent l'accent sur l'importance de cette EVR précoce qui concorde avec le fait que les titres moyens géométriques (TMG) après une dose du VQI contenant l'adjuvant sont comparables aux TMG après 2 doses du VTI sans adjuvant. L'observation d'une moindre EVR selon l'issue primaire de l'étude (à partir du jour 21 après l'injection de la dernière dose) est peu discutée par les auteurs. De plus, l'accent de l'article est mis sur les résultats obtenus chez les 6 à 23 mois, sans aborder l'EVR négative chez les enfants plus âgés.

La grande majorité des enfants ayant participé à ces études sont des enfants ayant reçu le vaccin avec adjuvant lors d'une seule saison; des données sur l'effet de la vaccination répétée en utilisant ce vaccin ne sont pas disponibles à ce jour.

En conclusion, les deux ECR utilisant le vaccin avec adjuvant FLUAD pédiatrique ont montré des résultats contradictoires. Le premier montrait une efficacité additionnelle significative par rapport à celle du vaccin standard, mais a été rejeté par les autorités réglementaires européennes à cause de problèmes sérieux dans la conduite de l'étude. Le second ECR n'a pas montré une efficacité supérieure à celle du produit standard. On ne dispose donc pas pour le moment de preuve scientifique robuste démontrant une protection additionnelle du vaccin adjuvanté sur le vaccin standard, mais ces ECR ont tous deux montré une réactogénicité accrue du vaccin adjuvanté. Dans ce contexte, le CIQ ne recommande pas l'utilisation préférentielle du vaccin FLUAD pédiatrique au Québec.

### 3 Vaccin quadrivalent

Dans l'avis du CIQ de 2014 sur les vaccins quadrivalents(16), il a été estimé que globalement l'introduction d'un vaccin quadrivalent contre l'influenza (VQI) incluant les deux lignées de l'influenza B (Yamagata et Victoria) pourrait réduire de moins de 10 % en moyenne le fardeau total de l'influenza. Ce calcul a tenu compte de la fréquence des années où la lignée n'était pas appariée à celle du VTI et de la fréquence des virus de l'influenza B non appariés par rapport à tous les virus de l'influenza B circulant au Canada de 2000 à 2013, en assumant de façon optimiste une réduction de 50 % des souches des lignées non appariées en introduisant le VQI et aucune protection contre cette lignée par le VTI. Le CIQ avait décidé en 2014 qu'il pourrait recommander l'utilisation du VQI si son prix restait identique au prix du VTI ou était majoré de 10 % par rapport au VTI.

Les données disponibles sur le VQI ont été synthétisées dans une revue de la littérature publiée en juillet 2014 par le CCNI(17), dans une méta-analyse publiée en 2016(18), et dans la déclaration annuelle du CCNI pour la saison 2017-18(19) publiée en mai 2017. En plus des études d'immunogénicité, le CCNI a révisé les données non publiées fournies à la date de la production du rapport par les manufacturiers de vaccins antigrippaux du Canada (GlaxoSmithKline, AstraZeneca et Sanofi Pasteur). Les VQI ont démontré une non-infériorité contre les souches H3N2, H1N1 et B contenues dans les préparations trivalentes et une meilleure réponse immunitaire contre la lignée de l'influenza B qui n'était pas présente dans le VTI. Les résultats ont été comparables pour tous les groupes d'âge et types de VTI (inactivés ou vivants atténués).

À notre connaissance, à ce jour, l'EV des VQI a été estimée dans deux ECR. Dans le cadre du premier essai clinique randomisé (ECR), les enfants de 3 à 8 ans ont été randomisés à recevoir le VQI (2 584 enfants) ou le vaccin contre l'hépatite A (2 584 enfants) pendant la saison 2010-11. L'EV du VQI a été estimé à 59 % (IC95 %, 45-70 %) dans la cohorte totale. Par strate d'âge, elle était de 35 % (IC95 %, -1 à 59 %) chez les 3-4 ans et de 68 % (IC95 %, 50 à 79 %) chez les 5-8 ans(20). Cette étude ne permettait pas de voir la protection additionnelle fournie par la lignée Yamagata qui était absente du VTI, car 97 % des virus de l'influenza B circulant durant cette saison étaient de la lignée Victoria. Dans un autre ECR dont les résultats ont été publiés en mai 2018(14), les enfants de 6 à 35 mois ont été randomisés à recevoir le VQI (6 006 enfants) ou un vaccin comparateur (6 012 enfants, vaccin contre le pneumocoque, l'hépatite A ou la varicelle) pendant 3 saisons de 2011 à 2014. Plusieurs pays de l'hémisphère Nord et des pays subtropicaux ont été inclus dans cette étude. L'EV contre une infection à l'influenza confirmée par TAAN a été estimée à 50 % (IC95 %, 42-57 %) globalement, à 43 % (IC95 %, 28-56 %) chez les 6-17 mois et à 52 % (IC95 %, 44-58 %) chez les 18-35 mois. Ces deux ECR démontrent l'EV du VQI, mais ne fournissent pas de données sur la valeur ajoutée de ce vaccin par rapport au VTI.

Malgré le fait que des comparaisons directes entre le VQI et le VTI ne soient pas disponibles à ce jour, des preuves indirectes à partir du réseau SPSN (publiées après l'avis du CIQ de 2014) confirment que la protection croisée entre les différentes lignées de l'influenza B est importante et que la valeur ajoutée de l'utilisation d'un VQI au lieu d'un VTI est faible(21). Ainsi l'EV du VTI contre la lignée d'influenza B qu'il n'incluait pas était de 21 % en 2011-12, de 78 % en 2012-13, de 54 % en 2015-16, de 73 % en 2016-17 et de 39 % en 2017-18, soit en moyenne environ 50 %(21). Ceci n'est pas très différent des EV du VQI contre l'influenza B rapportées dans les ECR menés chez les enfants.

La réduction additionnelle (marginale) absolue de cas d'influenza qu'aurait permis le VQI par rapport au VTI a été estimée pour la période 2000 à 2018. Le pourcentage des cas d'influenza B parmi l'ensemble des cas d'influenza (% Influenza B) et le pourcentage de tous les cas d'influenza B appartenant à la lignée B non incluse dans le VTI (% B non VTI) ont été extraits des données de surveillance de l'influenza du réseau sentinelle des laboratoires canadiens rapportées par Fluwatch ou présentées dans la déclaration sur le vaccin saisonnier antigrippal du CCNI de 2000 à 2018. Pour la lignée d'influenza B non incluse dans le VTI, le calcul assume une augmentation absolue de l'EV de 20 % (EV additionnelle 20 %) du VQI par rapport au VTI (ex. : 70 % VQI vs 50 % VTI). La réduction additionnelle (marginale) absolue de cas d'influenza qu'aurait permis le VQI par rapport au VTI a été calculée avec l'équation suivante : % réduction additionnelle absolue avec VQI = % Influenza B x % B non VTI x EV additionnelle 20 %

**Tableau 2 Réduction marginale absolue du nombre de cas d'influenza B qu'aurait permis l'utilisation d'un VQI plutôt que le VTI par saison pour la période 2000 à 2018 au Canada en assumant que le VQI ajoute 20 % d'efficacité absolue pour la lignée non incluse dans le VTI**

	% influenza B parmi l'ensemble des cas confirmés d'influenza (% Influenza B)	Lignée d'influenza B incluse dans le VTI	% des cas d'influenza B appartenant à la lignée d'influenza B non incluse dans le VTI (% B non VTI)	Réduction additionnelle absolue des cas d'influenza avec VQI (% Influenza B x % B non VTI x EV additionnelle 20 %)
2000-01	68 %	Yamagata	Victoria (0 %)	0
2001-02	13 %	Yamagata	Victoria (97 %)	(13 % x 97 % x 20 %) = 2,5 %
2002-03	43 %	Victoria	Yamagata (0 %)	0
2003-04	0 %	Victoria	NA	0
2004-05	7 %	Yamagata	Victoria (16 %)	(7 % x 16 % x 20 %) = 0,2 %
2005-06	43 %	Yamagata	Victoria (98 %)	(43 % x 98 % x 20 %) = 8,4 %
2006-07	4 %	Victoria	Yamagata (77 %)	(4 % x 77 % x 20 %) = 0,6 %
2007-08	39 %	Victoria	Yamagata (98 %)	(39 % x 98 % x 20 %) = 7,6 %
2008-09	38 %	Yamagata	Victoria (66 %)	(38 % x 66 % x 20 %) = 5,0 %
2009-10	0 %	Victoria	Yamagata 0 %	0
2010-11	15 %	Victoria	Yamagata (5 %)	(15 % x 5 % x 20 %) = 0,2 %
2011-12	54 %	Victoria	Yamagata (52 %)	(54 % x 52 % x 20 %) = 5,6 %
2012-13	15 %	Yamagata	Victoria (21 %)	(15 % x 21 % x 20 %) = 0,6 %
2013-14	26 %	Yamagata	Victoria (4 %)	(26 % x 4 % x 20 %) = 0,2 %
2014-15	20 %	Yamagata	Victoria (9 %)	(20 % x 9 % x 20 %) = 0,4 %
2015-16	28 %	Yamagata	Victoria (79 %)	(28 % x 79 % x 20 %) = 4,4 %
2016-17	11 %	Victoria	Yamagata (80 %)	(11 % x 80 % x 20 %) = 1,8 %
2017-18	43 %	Victoria	Yamagata (96 %)	(43 % x 96 % x 20 %) = 8,3 %

En grisé sont les saisons où plus de 50 % des cas d'influenza B étaient causés par la lignée non incluse dans le VTI.

Durant 10 des 18 saisons survenues entre 2000 et 2018, l'utilisation du VQI plutôt que le VTI aurait eu un impact nul ou quasi nul (réduction de < 1 %) sur le nombre de cas d'influenza (tableau 2). En moyenne, sur les 18 saisons, le VQI aurait pu prévenir 2,5 % de cas d'influenza de plus le VTI. Les deux saisons où l'impact du VQI aurait été le plus élevé sont les saisons 2005-06 et 2017-18 où 43 % de toutes les influenzas étaient des influenzas B et  $\geq 96$  % de ces virus appartenaient à la lignée non incluse dans le VTI (tableau 2).

En conclusion, le VQI peut offrir une protection additionnelle à celle du VTI lors de certaines saisons, mais cette amélioration reste modeste. Au cours des dernières années, le prix du VQI dans les programmes publics canadiens a été environ 15 % plus élevé que celui du VTI. Compte tenu de la faible efficacité vaccinale additionnelle du VQI par rapport au VTI, le coût par cas additionnel évité par le VQI serait beaucoup plus élevé que le coût moyen par cas évité avec le VTI. Cependant, comme l'incidence de l'influenza B est plus élevée chez les enfants que chez les adultes, le bénéfice du VQI est plus intéressant chez les enfants. Aux prix actuels, le CIQ recommande donc de continuer à utiliser le VQI chez les enfants et le VTI chez les adultes.



## 4 Vaccin vivant atténué contre l'influenza

Le CIQ a recommandé l'utilisation préférentielle du vaccin vivant atténué contre l'influenza (VVAI) chez les enfants en bonne santé âgés de 2 à 17 ans en 2011. Cette recommandation a été élargie en 2012 pour inclure les enfants atteints de maladies chroniques sans immunosuppression(22). De même, le CCNI au Canada(23) et l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)(24) aux États-Unis avaient recommandé ce vaccin de façon préférentielle pour les enfants.

Cependant, à cause des résultats observés chez les enfants pendant les saisons 2013-14 et 2015-16 qui montraient une faible efficacité de ce vaccin contre le virus de l'influenza A(H1N1)pdm09 aux États-Unis, l'ACIP a recommandé que le VVAI ne soit pas utilisé pour les saisons 2016-17(25) et 2017-18(26).

Dans son avis de 2016, le CIQ mentionnait la présence d'études montrant une certaine protection contre l'influenza A(H1N1)pdm09 dans plusieurs pays ainsi qu'une efficacité du VVAI comparable à celle du VTI pour l'influenza A(H3N2) et l'influenza B(27). Le CIQ a considéré que les données scientifiques étaient insuffisantes pour conclure à une efficacité inférieure du VVAI par rapport au VTI, mais suffisantes pour enlever la recommandation d'utilisation préférentielle du VVAI chez les enfants. Le CCNI a lui aussi retiré la recommandation préférentielle chez les enfants en 2016(28). L'avis du CIQ de 2016 concluait que le programme pouvait utiliser indifféremment ce vaccin ou le vaccin injectable pour la vaccination des jeunes de 2 à 17 ans.

L'hypothèse pour expliquer la faible EV du VVAI contre le virus de l'influenza A(H1N1)pdm09 aux États-Unis a été la capacité réduite de réplication des souches A(H1N1)pdm09 incluses dans le vaccin pendant les saisons 2013-14 et 2015-16 (A/California/7/2009 en 2013-14 et A/Bolivia/559/2013 en 2015-16), en comparaison avec les virus pré-pandémiques(29). Pour la saison 2017-18, le manufacturier a remplacé la souche A/Bolivia/559/2013 du vaccin VVAI par une nouvelle souche de l'influenza A(H1N1)pdm09 (A/Slovenia/2903/2015). Les données sur l'excrétion virale et l'immunogénicité présentées par le manufacturier à la réunion de l'ACIP du 21 février 2018 suggèrent que cette nouvelle souche possède une capacité de réplication accrue par rapport à l'ancienne souche. Des estimations de l'EV du vaccin VVAI contenant la nouvelle souche ne sont pas disponibles étant donné que les virus de l'influenza A(H3N2) et de l'influenza B ont été prédominants pendant la saison 2017-18. Cependant, lors de sa réunion du 21 février 2018, l'ACIP a décidé de retirer sa recommandation de ne pas utiliser le VVAI pour la saison 2018-19(30).

Au Québec, le VVAI a continué d'être utilisé, mais une diminution du nombre de doses utilisées est observée depuis 2015-16 (données du MSSS). Les données disponibles à ce jour ne justifient pas la modification des recommandations de l'avis du CIQ de 2016.



## 5 Vaccin Fluzone à haute dose (HD)

L'avis du CIQ de 2016 sur la pertinence d'ajouter le vaccin Fluzone à haute dose (HD) dans le PIIQ concluait que les données disponibles étaient insuffisantes pour recommander l'ajout du Fluzone HD dans le PIIQ(31). Le seul ECR disponible en 2016 (financé par le manufacturier) avait montré une EVR de Fluzone HD de 24 % par rapport au Fluzone à dose standard (DS) à prévenir les infections influenza confirmées parmi les personnes âgées de 65 ans et plus. Des preuves scientifiques solides quant à l'efficacité du vaccin Fluzone HD contre les hospitalisations et les décès dans les populations à risque (l'objectif du PIIQ) n'étaient pas disponibles en 2016. Certaines préoccupations avaient été identifiées, dont la possibilité que la diminution de l'EV lors des administrations du vaccin contre la grippe à chaque année soit plus prononcée pour le vaccin HD que pour le vaccin DS.

Depuis l'avis de 2016, cinq nouvelles études ayant évalué l'efficacité de Fluzone HD chez les personnes âgées de 65 ans et plus, deux méta-analyses et deux analyses économiques ont été publiées.

La première étude publiée en 2016 a été menée par DiazGranados et collab.(32) comme analyse complémentaire de l'effet de la vaccination répétée à l'aide des données issues de l'ECR publié en 2014(33) et présentée en détail dans l'avis du CIQ de 2016(31). En bref, l'ECR original a été réalisé entre septembre 2011 et mai 2013 auprès de participants de 65 ans et plus qui étaient suivis pour des symptômes respiratoires avec confirmation par culture et/ou TAAN pendant 6-8 mois. L'étude a inclus 14 500 participants pendant la 1<sup>re</sup> année (saison 2011-12) et 17 489 la 2<sup>e</sup> année (saison 2012-13), dont 7 645 participants recrutés lors des deux saisons. Les participants ont été randomisés de façon à recevoir le vaccin Fluzone HD ou le vaccin Fluzone DS durant la première saison, et de même durant la seconde saison pour un total de quatre scénarios de vaccination (HD + HD, DS + HD, DS + DS, et HD + DS) avec environ 1 900 participants par scénario. Pour l'analyse de l'effet de la vaccination répétée, les auteurs ont décidé d'utiliser comme groupe de référence les participants ayant reçu le vaccin Fluzone DS pendant les 2 saisons. Les EVR dans les groupes de comparaison avec ce groupe de référence (HD + HD, DS + HD, et HD + DS) variaient de 11,2 % (IC à 95 % : -27,4 à 38,2 %) pour le groupe HD + DS à 31,6 % (IC à 95 % : -0,8 à 53,9 %) pour le groupe DS + HD. Une régression logistique a permis de confirmer que le type de vaccin reçu durant la saison précédente ne modifiait pas l'EVR de la saison actuelle ( $p = 0,43$ ), mais que l'administration du Fluzone HD au cours de la saison actuelle était associée à un plus faible risque d'influenza ( $p = 0,043$ ). Les auteurs ont conclu que le vaccin HD pourrait être bénéfique en comparaison avec le vaccin DS, peu importe l'exposition au vaccin la saison précédente. Les auteurs mentionnent, parmi les limites, l'absence d'un groupe de comparaison sans vaccination, une seule saison d'analyse et le manque de puissance pour explorer l'impact de la vaccination pendant la saison antérieure.

Étant donné que les auteurs ont comparé les participants avec vaccination répétée entre eux, cette étude ne répond pas à la question sur l'impact de la vaccination répétée qui pourrait être mesurée seulement en comparant les patients ayant reçu le vaccin lors de la saison actuelle et de la (ou des) saisons antérieures avec les participants n'ayant jamais été vaccinés antérieurement. Les auteurs ont restreint leur analyse aux participants de la 2<sup>e</sup> saison qui ont été recrutés et randomisés à nouveau à la suite de la vaccination lors de la 1<sup>re</sup> saison. Cependant, environ deux tiers des participants ont été recrutés dans l'étude lors de la 2<sup>e</sup> saison. Tout en reconnaissant les limites du statut vaccinal auto-rapporté lors du recrutement, ce groupe de personnes nouvellement recrutées aurait pu agir à titre de groupe de comparaison avec une grande proportion de personnes non vaccinées (comprenant un mélange de personnes non vaccinées (plus d'un tiers) et vaccinées (vraisemblablement avec un vaccin DS)). Skowronski et collab.(34) ont comparé l'incidence des infections influenza confirmées en utilisant les données disponibles de l'ECR original(32,33) (figure 1). On peut voir au tableau 3 qu'en

utilisant comme comparateur les personnes nouvellement recrutées la deuxième année (An 2), les incidences d'influenza sont plus élevées parmi les participants revaccinés, autant avec le vaccin Fluzone DS qu'avec le vaccin Fluzone HD. Cela suggère un émoussement de la protection contre l'influenza parmi les participants revaccinés avec les deux formulations du vaccin.

**Tableau 3 Incidence de l'influenza parmi les participants ayant reçu différents types de vaccin à partir de Skowronski et collab., 2016\***

Type de participants Année de participation et type de vaccin	n/N	%
Nouveaux participants An 2 HD	107/4 914	2,2 %
An 1 DS/An 2 HD	46/1 880	2,5 %
An 1 HD/An 2 HD	52/1 943	2,7 %
Nouveaux participants An 2 DS	130/4 929	2,6 %
An1 HD/An 2 DS	60/1 890	3,2 %
An1 DS/ An 2 DS	69/1 930	3,6 %

DS : vaccin dose standard; HD : vaccin haute dose.

À la lumière de ces constats, il est possible que la vaccination répétée avec le vaccin HD puisse induire une EV moins substantielle que celle obtenue lors d'une première vaccination. Cependant, cette réduction ne semble pas plus grande que celle associée au vaccin à dose standard. Des comparaisons sur plusieurs saisons avec des personnes n'ayant jamais reçu le vaccin sont nécessaires, afin de quantifier de façon précise l'impact de la vaccination répétée avec le vaccin Fluzone HD.

Dans une autre publication, Gravenstein et collab.(35) présentent les résultats d'un ECR en grappes (*cluster-randomised trial*) financé par le manufacturier. Durant la saison grippale 2013-14, 823 centres d'hébergement de soins de longue durée (CHSLD, *nursing homes* en anglais) ont été randomisés pour administrer aux résidents soit le vaccin Fluzone HD, soit le vaccin Fluzone DS. Les EVR ont été estimées contre les hospitalisations respiratoires sans confirmation de laboratoire (issue primaire, codes CIM-9 460-466, 480-488, 490-496, et 500-518), ainsi que les hospitalisations pour pneumonie (codes CIM-9 480-482 et 485-488), la mortalité toutes causes confondues et le déclin fonctionnel toutes causes confondues (issues secondaires) chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Une régression de Poisson ajustant pour l'effet de grappe et pour plusieurs variables potentiellement confondantes liées aux résidents et aux institutions, et tenant compte du temps de suivi, a été appliquée aux données. Une régression de Cox a été utilisée pour l'analyse de la mortalité. Chez les résidents ayant reçu le vaccin HD comparativement au vaccin DS, on observait significativement moins d'hospitalisations pour problèmes respiratoires (rapport de risque (RR) : 0,873 (IC à 95 % : 0,776 à 0,982)), d'hospitalisations pour pneumonie (RR : 0,930 (IC à 95 % : 0,875 à 0,988)), et d'hospitalisations toutes causes confondues (RR : 0,915 (IC à 95 % : 0,863 à 0,970)); aucune différence significative n'a été observée pour la mortalité ou le déclin fonctionnel toutes causes confondues.

\* Skowronski DM, Chambers C, Gilca R, De Serres G. Repeat Influenza Vaccination and High-Dose Efficacy. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(9):1265-1266(34).

Dans une étude de cohorte rétrospective utilisant des données administratives du régime d'assurance maladie Medicare publiée en 2017, Shay et collab.(36) ont effectué une analyse de suivi de l'étude menée par Izurieta et collab. publiée en 2015(37) qui avait été présentée en détail dans l'avis du CIQ de 2016(31). En bref, l'étude d'Izurieta et collab. comparait différentes issues parmi les bénéficiaires du Medicare de 65 ans et plus ayant reçu le vaccin Fluzone HD ou Fluzone DS dans une pharmacie communautaire. L'EVR contre une consultation médicale avec demande d'un test rapide influenza suivi d'une prescription d'oseltamivir dans les 2 jours suivants a été estimée à 22 % (IC à 95 %, 15 % à 29 %) pendant la saison 2012-13. L'étude de suivi de Shay et collab. a ajouté à l'analyse une saison additionnelle (2013-14), ainsi que les issues suivantes : décès dans les 30 jours suivant une hospitalisation ou une consultation à l'urgence avec un diagnostic d'influenza (codes CIM-9 487.xxx et 488.xx) (issue primaire), l'hospitalisation ou la consultation aux urgences avec un diagnostic d'influenza (codes CIM-9 487.xxx et 488.xx) ainsi que la consultation d'un médecin pour un syndrome d'allure grippale (SAG) suivi d'une demande d'un test influenza et la prescription d'oseltamivir (issues secondaires). Le vaccin Fluzone HD a démontré une EVR significativement plus élevée que le vaccin Fluzone DS pour prévenir le décès dans les 30 jours suivant un diagnostic d'influenza (24,0 %; IC à 95 % : 0,6 à 41,8 %), l'hospitalisation ou la consultation aux urgences pour influenza (18,6 %; IC à 95 % : 14,1 à 22,9 %) et la consultation médicale avec demande d'un test rapide influenza suivi d'une prescription d'oseltamivir (15,3 %; IC à 95 % : 9,7 à 20,6 %). Les résultats variaient selon la saison : le vaccin HD était plus efficace pour l'ensemble des issues durant la saison grippale 2012-13, dominée par le virus de la grippe A(H3N2) (EVR de 22,0 à 36,4 %) que durant la saison grippale 2013-14, dominée par le virus de la grippe A(H1N1) (EVR de 2,5 à 12,7 %).

Une analyse du réseau US Flu VE Network publiée en 2016 présente les résultats de l'EV contre les consultations médicales dues à l'influenza lors de la saison grippale 2014-15 par type de vaccin(38). Contrairement aux études précédentes, la mesure utilisée était l'EV plutôt que l'EVR. Parmi les 916 personnes de 65 ans et plus incluses dans l'étude, 67 ont reçu le vaccin Fluzone HD et 376 ont reçu un vaccin trivalent DS. L'EV contre la souche A(H3N2) était de 24 %\* (IC à 95 % : -25 à 54 %) pour les vaccins DS et de 22 %\* (IC à 95 % : -82 à 66%) pour le vaccin HD. L'EV contre la souche B/Yamagata qui a circulé de façon prédominante pendant la saison 2014-15 était de 72 %\* (IC à 95 % : 31 à 89 %) pour le vaccin DS et de 89 % (IC à 95 % : 47 à 100 %) pour le vaccin HD. Ces résultats suggèrent que pendant la saison 2014-15, l'EV du vaccin Fluzone HD était comparable à celle des autres vaccins trivalents utilisés. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence étant donné la petite taille d'échantillon pour l'analyse par type de vaccin reçu ainsi que le fait que le vaccin Fluzone HD aurait pu être administré de façon préférentielle aux sujets plus âgés ou plus malades pour lesquels l'EV pourrait être moindre. Cependant, une enquête téléphonique des personnes de 65 ans et plus ayant reçu soit le vaccin Fluzone HD (n = 547), soit un vaccin DS (n = 541), dans un autre réseau de santé des États-Unis lors de la saison 2015-16(39) n'a pas observé de différence significative entre les deux groupes quant à l'âge, l'état de santé et la réception antérieure de vaccins contre la grippe.

Dans une étude financée par le manufacturier publiée en juin 2018, Young-Xu et collab. ont estimé l'EVR du vaccin HD comparativement au vaccin DS dans une étude de cohorte rétrospective parmi les personnes de Veterans Health Administration (VHA) de 65 ans et plus lors de la saison grippale 2015-16(40). Les vaccins Fluzone DS et Fluzone HD ont été administrés à respectivement 104 965 et 125 776 personnes; un appariement pour le site, la date (par période de 2 semaines) et les comorbidités a réduit la population à 49 091 personnes pour le vaccin DS et 24 682 personnes pour le vaccin HD. Une méthode sophistiquée d'ajustement basée sur des variables extraites des banques administratives a été utilisée pour réduire les biais potentiels dus aux différences entre la population

---

\* Cet estimé ponctuel est présenté par les auteurs seulement dans une figure et pourrait ne pas être exact.

recevant un vaccin DS et un vaccin HD. Les hospitalisations pour influenza ou pneumonie (IP) (codes CIM-9 480-488) en diagnostic principal ou secondaire ont été choisies comme issue primaire; les issues secondaires explorées étaient les consultations avec un diagnostic IP (codes CIM-9 480-488), une infection influenza documentée, les consultations toutes causes confondues et les hospitalisations toutes causes confondues. L'EVR a été estimée à 25 % (IC 95 % : 2 à 43 %) pour les hospitalisations IP, à 14 % (IC 95 % : -8 à 32 %) pour les consultations IP; à 38 % (IC 95 % : -5 à 65 %) pour l'influenza confirmée; à 7 % (IC 95 % : -2 à 14 %) pour les hospitalisations toutes causes confondues; et à 5 % (IC 95 % : 2 à 8%) pour les consultations toutes causes confondues.

Le tableau 4 présente les estimations d'EVR comparant le vaccin HD au vaccin DS disponibles à ce jour, pour différentes issues et différentes saisons influenza. La seule étude de bonne qualité qui a estimé l'EVR pour des issues spécifiques (consultations confirmées influenza) est l'ECR original de DiazGranados et collab., 2014(33). Les autres études sont basées sur des issues non choisies *a priori*, des cohortes rétrospectives à partir des banques administratives, ou des ECR en grappe financés par le manufacturier; dans toutes ces études, les issues examinées sont non spécifiques pour l'influenza. En résumé, l'EVR pour les issues les plus spécifiques (avec un résultat d'un test pour l'influenza positif ou un proxy pour l'influenza) fluctuait dépendamment de la saison entre 2,5 % (décès en 2013-14) et 49,9 % (hospitalisation en 2011-12). Pour les issues toutes causes confondues, les variations étaient de -0,4 % pour les décès en 2011-12 à 13,6 % pour les hospitalisations en 2012-13. Même si la qualité de toutes ces études n'est pas comparable, on peut remarquer une tendance vers la diminution de l'EVR avec la dilution de la spécificité de l'issue.

**Tableau 4 Estimations de l'efficacité vaccinale relative (IC à 95 %) du vaccin Fluzone HD en comparaison avec le vaccin Fluzone DS disponibles à ce jour, pour différentes issues et différentes saisons influenza**

Issue	Influenza confirmée par un test de laboratoire, ou un proxy pour l'influenza*	Influenza-pneumonie/pneumonie	Code respiratoire/diagnostic respiratoire	Toutes causes confondues (tous les SAG, toutes les hospitalisations, ou tous les décès)
<b>SAG avec ou sans consultation</b>				
2010-11		2 % (-40 à 32 %)(41)		
2011-12	45,3 % (6,9 à 68,6 %)(33)			
2012-13	20,7 % (4,4 à 34,3 %)(33)			
	21,9 % (15-28,7 %)(37)			
2013-14	22,0 % (14,8-28,6 %)(36)			
	6,8 % (-2,3-15,1 %)(36)			
2015-16	38 % (-5-65 %)(40)	14 %(-8 à 32 %)(40)		5 % (2 à 8 %)(40)
<b>Hospitalisation</b>				
2010-11				1 % (-16 % à 14 %)(41)
2011-12		46,4 % (15,9 à 65,8 %)(42)	45,9 % (-6,2 à 72,4 %)	-0,4 % (-10,1 à 8,5 %)(42)
2012-13	22,1 % (16,6-27,3 %)(36)	34,3 % (3,1 à 55,4 %)(42)	21,6 % (-45,1 à 57,7 %)	13,6 % (5,1 à 21,4 %)(42)
	49,9 % (-100,1 à 87,5 %)(42)			
2013-14	12,7 % (4,9-19,9 %)(36)	20,9 % (4,7 à 73,3 %)(35)	12,7 % (7,8-22,4)(35)	8,5 % (3,0 à 13,7 %)(35)
2015-16		25 % (2 à 43 %)(40)		7 % (-2 à 14 %)(40)
<b>Décès</b>				
2012-13	36,4 % (9-55,6 %)(36)			
2013-14	2,5 % (-46,8 - 35,3 %)(36)			1,5 % (-3,8 à 6,9 %)(35)

\* Code CIM9 influenza ou demande d'un test de laboratoire pour l'influenza suivi par oseltamivir.

Note : l'étude de DiazGranados et collab., 2013 (43) n'est pas incluse dans le tableau étant donné le non-appariement des souches du vaccin à l'étude avec la souche de l'influenza pandémique qui a circulé en 2009-10.

Dans une méta-analyse de Wilkinson et collab., 2017, basée sur des ECR chez les personnes de 65 ans et plus, l'EVR contre les infections influenza confirmées (issue primaire) a été de 24 % (IC95 %, 10 % à 35 %)(44). L'analyse des hospitalisations et des décès associés à l'influenza (issue secondaire) n'a pas pu être conduite étant donné qu'aucune des études identifiées n'a présenté des données correspondant aux critères de sélection établis *a priori* par les auteurs.

Dans une autre méta-analyse publiée par le manufacturier en mai 2018 incluant 7 études (observationnelles et ECR)(45), les auteurs ont calculé des EVR agrégées (*pooled*) de 19,5 % (IC95 %, 8,6-29 %) pour les SAG associés à l'influenza, de 17,8 % (IC95 %, 8,1-26,5 %) pour les hospitalisations associées à l'influenza, de 24,3 % (IC95 %, 13,9-33,4 %) pour les hospitalisations pour pneumonie, de 18,2 % (IC95 %, 6,8 à 28,1 %) pour les hospitalisations cardiorespiratoires, de 9,1 % (IC95 %, 2,4-15,3 %) pour les hospitalisations toutes causes confondues, de 22,2 % (IC95 %, -18,2 % à 48,8 %) pour les décès post-influenza, et de 2,5 % (IC95 %, -5,2 à 9,5 %) pour les décès toutes causes confondues. Les seules issues spécifiques (consultations confirmées influenza) considérées dans cette méta-analyse sont celles incluses dans les SAG associés à l'influenza. Les EVR basées sur les ECR (excluant les études observationnelles) étaient comparables aux résultats obtenus en incluant la totalité des études disponibles : 24,1 % (IC95 %, 10,0 à 36,1 %) pour les SAG associés à l'influenza, 27,3 % (IC95 %, 15,3 à 37,6 %) pour les hospitalisations pour pneumonie, 11,9 % (IC95 %, 2,0 à 20,7 %) pour les hospitalisations toutes causes confondues, et 4,9 % (IC95 %, -6,5 % à 15,1 %) pour les décès toutes causes confondues. Une des limites mentionnées par les auteurs de cette méta-analyse est l'hétérogénéité importante des estimations des EVR. Plusieurs facteurs peuvent avoir contribué à cette hétérogénéité, tels que les différences entre les EVR lors des différentes saisons de l'influenza, les méthodes utilisées, ou la présence de biais dans les études incluses dans la méta-analyse. D'ailleurs, une analyse de 2 443 ECR inclus dans 228 méta-analyses(46) a montré que certaines lacunes dans la méthodologie peuvent biaiser les estimations obtenues même dans les ECR et contribuer à une hétérogénéité importante entre ces études. Malgré cela, des EVR agrégées sont présentées par les auteurs.

Deux analyses économiques ont été publiées après l'avis du CIQ de 2016. La première analyse de Raviotta et collab., 2016(47) est basée sur une cohorte théorique de personnes de 65 ans et plus des États-Unis en utilisant une EVR de 24,2 % qui est appliquée à toutes les issues (infection, consultations, hospitalisations et décès). Pour les différentes composantes du fardeau de l'influenza, cette analyse utilise les paramètres d'une publication de 2007(48) qui sont dérivés à partir des données historiques et des estimations obtenues à partir des modèles statistiques indirects. Il est vraisemblable que le fardeau de l'influenza soit surestimé dans cette analyse et par conséquent le bénéfice de l'utilisation du vaccin Fluzone HD dans la population de 65 ans et plus aux États-Unis est aussi surestimé.

La 2<sup>e</sup> analyse financée par le manufacturier est effectuée pour une cohorte théorique canadienne de 65 ans et plus en utilisant différentes issues observées dans l'étude originale de DiazGranados et collab.(33) (utilisation des médicaments, visites aux urgences, consultations, hospitalisations ayant eu lieu dans les 30 jours après un SAG, ainsi qu'hospitalisations rapportées en tant qu'événement indésirable grave (*serious adverse event* (SAE)) survenu dans les 6-8 mois après l'administration du vaccin contre l'influenza à l'étude)(49). Les auteurs mentionnent que l'étude originale n'a pas été conçue pour la réalisation d'une analyse économique et que les multiples issues non spécifiques pour l'influenza rendent difficile la mise en évidence du bénéfice économique du vaccin Fluzone HD. Afin d'améliorer la spécificité, les auteurs ont effectué une sous-analyse basée sur des conditions cardiorespiratoires rapportées en tant qu'événement indésirable grave survenu dans les 6-8 mois après l'administration du vaccin contre l'influenza à l'étude. La sélection d'évènements plausiblement liés à l'influenza (tels que pneumonie, asthme, maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC),

événements coronariens, insuffisance cardiaque, ou événements cérébrovasculaires) a été faite par 3 médecins de l'étude à l'insu du type de vaccin reçu. Par ailleurs, étant donné la plus grande réactogénicité du vaccin HD, on pourrait se demander dans quelle mesure a été maintenu l'insu des médecins quant au statut vaccinal des cas.

Dans l'avis du CIQ de 2016, il a été mentionné qu'étant donné l'estimation *post hoc* de l'EVR contre les hospitalisations basée sur des événements dont le processus de sélection n'est pas clairement décrit(42), cette analyse devrait être considérée exploratoire et que d'autres études étaient nécessaires, afin de confirmer ces résultats. En effet, cette façon de procéder est problématique et pourrait mener à des conclusions erronées étant donné la tendance humaine à détecter des structures dans des données aléatoires, le biais de confirmation (tendance à voir des preuves qui sont en lien avec les attentes), et le biais rétrospectif (tendance à penser qu'un événement était attendu après sa survenue)(50). D'ailleurs, les auteurs de la publication mentionnée plus haut ayant examiné 2 443 ECR inclus dans 228 méta-analyses du groupe Cochrane(46) mentionnent que les estimations obtenues dans des ECR où l'aveuglement n'est pas rapporté ou n'est pas faisable et qui utilisent des issues qui sont classifiées de façon subjective sont particulièrement à risque de biais. Ces auteurs recommandent la prudence dans l'interprétation des résultats de ces ECR.

À la lumière de ces données, on peut conclure que le vaccin Fluzone HD offre une meilleure protection que le vaccin DS pendant la plupart des saisons grippales contre les consultations dues à l'influenza chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Les estimations de l'EVR contre les hospitalisations et les décès disponibles à ce jour sont basées sur des données exploratoires non définies *a priori*, des études rétrospectives utilisant des banques administratives, ou des études de randomisation en grappes financées par le manufacturier. Il est néanmoins vraisemblable qu'une certaine protection additionnelle par rapport aux vaccins à dose standard pourrait être offerte par le Fluzone HD contre les hospitalisations et les décès, mais des études additionnelles sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

Étant donné que le coût du vaccin HD est cinq fois plus élevé que celui du vaccin DS(49), les bénéfices attendus devraient être très importants pour qu'on puisse observer un rapport coût-bénéfice acceptable. Les analyses économiques disponibles à ce jour présentent plusieurs limites et surestiment vraisemblablement le bénéfice potentiel de l'utilisation du vaccin Fluzone HD par rapport au vaccin DS. Des preuves scientifiques additionnelles sont nécessaires, afin de recommander son utilisation préférentielle.

## 6 Recommandations

Après considérations des nouveaux éléments scientifiques cités tout au long de ce document, les recommandations du CIQ sont les suivantes :

Pour le vaccin contenant l'adjuvant MF59 (FLUAD) chez les personnes âgées, l'avis du CIQ de 2011 mentionnait qu'il causait plus de manifestations cliniques indésirables (MCI) et qu'il avait un coût plus élevé et des procédures d'entreposage plus complexes que les autres vaccins trivalents inactivés (VTI) utilisés au Canada. En l'absence de preuve de haute qualité d'une efficacité supérieure par rapport aux autres VTI, le CIQ ne pouvait recommander son utilisation préférentielle pour les personnes âgées de 65 ans et plus. Étant donné que les nouvelles études publiées depuis 2011 comportent des limites méthodologiques importantes, le CIQ maintient sa recommandation de 2011. Pour le vaccin avec l'adjuvant MF59 pédiatrique, il pourrait être plus efficace que le vaccin sans adjuvant chez les jeunes enfants, mais sa réactogénicité est augmentée. Le CIQ considère que les données sont insuffisantes à ce jour pour recommander son utilisation préférentielle.

Pour le vaccin vivant atténué contre l'influenza administré par voie intranasale, l'avis de 2016 mentionnait que le programme pouvait utiliser indifféremment ce vaccin ou le vaccin injectable pour la vaccination des jeunes de 2 à 17 ans. Les données scientifiques récentes restent en faveur de cette approche et le CIQ maintient donc cette recommandation.

Pour le VQI, le CIQ concluait dans son avis de 2014 que si le prix du vaccin quadrivalent restait identique au prix du trivalent ou était majoré de 10 % par rapport au VTI, il pourrait recommander son utilisation. Avec la mise à jour des calculs, le VQI offre une protection additionnelle à celle du VTI lors de certaines saisons, mais cette amélioration reste modeste et plus faible que celle estimée dans l'avis du CIQ de 2014. Compte tenu de la faible efficacité vaccinale additionnelle du VQI par rapport au VTI, le coût par cas additionnel évité par le VQI serait beaucoup plus élevé que le coût moyen par cas évité avec le VTI. Cependant, comme l'incidence de l'influenza B est plus élevée chez les enfants que chez les adultes, le bénéfice du VQI est plus intéressant chez les enfants. Dans le contexte actuel, le CIQ recommande donc de continuer à utiliser le VQI chez les enfants et le VTI chez les adultes.

Enfin, le vaccin HD offre une protection légèrement meilleure que celle du vaccin à dose standard lors de la plupart des saisons grippales pour les personnes âgées de 65 ans et plus, mais l'augmentation des coûts liés à ce vaccin est très élevée. Les analyses économiques concernant ce vaccin ne sont pas convaincantes et des preuves scientifiques additionnelles sont nécessaires avant de recommander son utilisation préférentielle dans le cadre du programme public d'immunisation contre l'influenza du Québec.



## Références

1. De Serres G, Skowronski DM, Janjua NZ, Ouhoumane N, Gilca V. Vaccin trivalent inactivé contre l'influenza (VTI) avec l'adjuvant MF59 / Recommandations concernant son utilisation chez les personnes âgées. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2011 févr. 23 p.
2. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Recommandations relatives au vaccin antigrippal trivalent contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®) - Déclaration supplémentaire sur le vaccin contre la grippe saisonnière de 2011-2012. 2011;71 p.
3. Government of Canada. Literature Review Update on the Efficacy and Effectiveness of High-Dose (Fluzone® High-Dose) and MF59-Adjuvanted (Fluad®) Trivalent Inactivated Influenza Vaccines in Adults 65 Years of Age and Older [On line] <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/executive-summary-literature-review-update-efficacy-effectiveness-fluzone-high-dose-fluad-trivalent-inactivated-influenza-vaccines-adults-65-older.html>.
4. Mannino S, Villa M, Apolone G, Weiss NS, Groth N, Aquino I, *et al.* Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol.* 15 Sept 2012;176(6):527-33.
5. Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, Brodtkin E, Kraiden M, Ramler G, *et al.* The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine.* 9 Dec 2013;31(51):6122-8.
6. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Rossi S, Panatto D. Effectiveness of adjuvanted seasonal influenza vaccines (Inflexal V® and Fluad®) in preventing hospitalization for influenza and pneumonia in the elderly: a matched case-control study. *Hum Vaccines Immunother.* Jan 2013;9(1):144-52.
7. Puig-Barbera J, Natividad-Sancho A, Calabuig-Perez J, Lluch-Rodrigo JA, Pastor-Villalba E, Martinez-Ubeda S, *et al.* MF59-adjuvanted and virosomal influenza vaccines for preventing influenza hospitalization in older people: comparative effectiveness using the Valencia health care information system. *Vaccine.* 20 August 2013;31(37):3995-4002.
8. Spadea A, Unim B, Colamesta V, Meneghini A, D'Amici AM, Giudiceandrea B, *et al.* Is the adjuvanted influenza vaccine more effective than the trivalent inactivated vaccine in the elderly population? Results of a case-control study. *Vaccine.* 15 Sept 2014;32(41):5290-4.
9. McNeil S, Hachette T, Andrew M, Ambrose A, Boivin G, Diaz-Mitoma F, *et al.* Influenza vaccine effectiveness in the prevention of influenza-related hospitalization in Canadian adults over the 2011/12 through 2013/14 season: a pooled analysis from the Serious Outcomes Surveillance (SOS) Network of the Canadian Influenza Research Network (CIRN). *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(Suppl 1):910.
10. Gouvernement du Canada. Publications du gouvernement du Canada [En ligne] [http://publications.gc.ca/collections/collection\\_2016/aspc-phac/HP40-143-2015-eng.pdf](http://publications.gc.ca/collections/collection_2016/aspc-phac/HP40-143-2015-eng.pdf) (Page accédée le 12 juin 2018).
11. Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, Karvonen A, Kieninger-Baum D, Schmitt H-J, *et al.* Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. *N Engl J Med.* 13 Oct 2011;365(15):1406-16.
12. European Medicine Agency. Withdrawal Assessment Report - FLUAD PAEDIATRIC Influenza Vaccine, Surface Antigen, Inactivated, Adjuvanted with MF59C.1 [On line] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Application\\_withdrawal\\_assessment\\_report/2012/04/WC500126030.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2012/04/WC500126030.pdf).

13. Sancho A, Melchiorri D, Abadie E, Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency. More on influenza vaccine in young children. *N Engl J Med*. 28 2012;366(26):2528; author reply 2528-2529.
14. Claeys C, Zaman K, Dbaibo G, Li P, Izu A, Kosalaraksa P, *et al*. Prevention of vaccine-matched and mismatched influenza in children aged 6–35 months: a multinational randomised trial across five influenza seasons. *Public Health*. 2018;2(5):338-49.
15. Vesikari T, Kirstein J, Devota Go G, Leav B, Ruzycy ME, Isakov L, *et al*. Efficacy, immunogenicity, and safety evaluation of an MF59-adjuvanted quadrivalent influenza virus vaccine compared with non-adjuvanted influenza vaccine in children: a multicentre, randomised controlled, observer-blinded, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(5):345-56.
16. De Serres G. Avis du Comité sur l'immunisation du Québec sur l'utilisation des vaccins quadrivalents contre l'influenza. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2014, 3 p.
17. Gouvernement du Canada. Examen documentaire sur les vaccins antigrippaux quadrivalents [En ligne] <http://publications.gc.ca/site/fra/9.643503/publication.html>.
18. Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine*. 29 2016;34(35):4092-102.
19. National Advisory Committee on Immunization. Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2017–2018 [On line]. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine/naci-stmt-2017-2018-eng.pdf>.
20. Jain VK, Rivera L, Zaman K, Espos RA, Sirivichayakul C, Quiambao BP, *et al*. Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *N Engl J Med*. 26 Dec 2013;369(26):2481-91.
21. Skowronski DM, Chambers C, De Serres G, Sabaiduc S, Winter AL, Dickinson JA, *et al*. Vaccine effectiveness against lineage matched and mismatched influenza B viruses across 8 seasons in Canada, 2010-11 to 2017-18. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 11. doi: 10.1093/cid/ciy876.
22. Boulianne N, Quach C. Utilisation du vaccin à virus vivant atténué contre l'influenza (VVAI), Flumist® chez les enfants et les adolescents âgés de 2-17 ans avec maladies chroniques. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2012, 5 p.
23. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012. *Relevé Mal Transm Au Can RMTc*. 2011;37(DCC-5):1-61.
24. Grohskopf LA, Olsen SJ, Sokolow LZ, Bresee JS, Cox NJ, Broder KR, *et al*. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) -- United States, 2014-15 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 15 August 2014;63(32):691-7.
25. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Olsen SJ, Karron RA, Jernigan DB, *et al*. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2016–17 influenza season. *MMWR Recomm Rep*. 26 August 2016;65(5):56 p.
26. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, *et al*. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017-18 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 25 2017;66(2):1-20.

27. De Serres G. Avis du Comité sur l'immunisation du Québec sur la place du vaccin vivant atténué contre l'influenza. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2016 août, 5 p.
28. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Addenda-Utilisation du VVAI chez les enfants et les adolescents. Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2016-17 [En ligne] <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/naci-ccni/assets/pdf/addendum-2016-2017-laiv-ve-fra.pdf>.
29. Ambrose CS, Bright H, Mallory R. Letter to the editor: Potential causes of the decreased effectiveness of the influenza A(H1N1)pdm09 strain in live attenuated influenza vaccines. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 10 nov 2016;21(45).
30. Centers for Diseases Control and Prevention. Review of effectiveness of live attenuated influenza vaccine. Presented to the Advisory Committee on Immunization Practices, February 21, 2018. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2018.
31. Gilca R, De Serres G, Boulianne N. Place du Fluzone HD dans le programme de vaccination contre la grippe au Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2016 mai, 16 p.
32. DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Effect of Previous-Year Vaccination on the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of High-Dose Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1<sup>st</sup> May 2016;62(9):1092-9.
33. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, *et al.* Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 14 August 2014;371(7):635-45.
34. Skowronski DM, Chambers C, Gilca R, De Serres G. Repeat Influenza Vaccination and High-Dose Efficacy. *Clin Infect Dis.* 2016;63(9):1265-6.
35. Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, *et al.* Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(9):738-46.
36. Shay DK, Chillarige Y, Kelman J, Forshee RA, Foppa IM, Wernecke M, *et al.* Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries in Preventing Postinfluenza Deaths During 2012-2013 and 2013-2014. *J Infect Dis.* 15 2017;215(4):510-7.
37. Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, Lu Y, Maurer A, Foppa IM, *et al.* Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis.* March 2015;15(3):293-300.
38. Zimmerman RK, Nowalk MP, Chung J, Jackson ML, Jackson LA, Petrie JG, *et al.* 2014-2015 Influenza Vaccine Effectiveness in the United States by Vaccine Type. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 Dec 2016;63(12):1564-73.
39. Kaka AS, Filice GA, Myllenbeck S, Nichol KL. Comparison of Side Effects of the 2015-2016 High-Dose, Inactivated, Trivalent Influenza Vaccine and Standard Dose, Inactivated, Trivalent Influenza Vaccine in Adults  $\geq 65$  Years. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(1):ofx001.
40. Young-Xu Y, Van Aalst R, Mahmud SM, Rothman KJ, Snider JT, Westreich D, *et al.* Relative Vaccine Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among Veterans Health Administration Patients. *J Infect Dis.* 5 May 2018;217(11):1718-27.

41. Richardson DM, Medvedeva EL, Roberts CB, Linkin DR, Centers for Disease C, Prevention Epicenter P. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination in community-dwelling veterans. *Clin Infect Dis*. 15 July 2015;61(2):171-6.
42. DiazGranados CA, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Dunning AJ, Greenberg DP. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: A comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. *Vaccine*. 11 Sept 2015;33(38):4988-93.
43. DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. *Vaccine*. 30 janv 2013;31(6):861-6.
44. Wilkinson K, Wei Y, Sz wajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, *et al*. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 15 May 2017;35(21):2775-80.
45. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, *et al*. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. May 2018;17(5):435-43.
46. Savovic J, Turner RM, Mawdsley D, Jones HE, Beynon R, Higgins JPT, *et al*. Association Between Risk-of-Bias Assessments and Results of Randomized Trials in Cochrane Reviews: The ROBES Meta-Epidemiologic Study. *Am J Epidemiol*. 1<sup>st</sup> May 2018;187(5):1113-22.
47. Raviotta JM, Smith KJ, DePasse J, Brown ST, Shim E, Nowalk MP, *et al*. Cost-Effectiveness and Public Health Effect of Influenza Vaccine Strategies for U.S. Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*. Oct 2016;64(10):2126-31.
48. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E, *et al*. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine*. 28 June 2007;25(27):5086-96.
49. Becker DL, Chit A, DiazGranados CA, Maschio M, Yau E, Drummond M. High-dose inactivated influenza vaccine is associated with cost savings and better outcomes compared to standard-dose inactivated influenza vaccine in Canadian seniors. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(12):3036-42.
50. Munafò MR, Nosek BA, Bishop DVM, Button KS, Chambers CD, Percie du Sert N, *et al*. A manifesto for reproducible science. *Nat Hum Behav*. 10 Jan 2017;1(1):0021.

## Synthèse des déclarations d'intérêts des membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

SEPTEMBRE 2018

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a demandé aux membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) de produire une déclaration pour identifier leurs situations pouvant entraîner un conflit d'intérêts au cours des trois dernières années en relation avec l'avis sur le choix des vaccins dans le programme de vaccination contre l'influenza au Québec.

### 1 **Aucun intérêt déclaré :**

Julie Bestman-Smith, Dominique Biron, François Boucher, Nicholas Brousseau, Ngoc Yen Giang Bui, Hélène Gagné, Vladimir Gilca, Maryse Guay, Catherine Guimond, Patricia Hudson, Monique Landry, Richard Marchand, Caroline Quach, Céline Rousseau, Chantal Sauvageau, Evelyne Toth, Bruno Turmel.

### 2 **Subventions de recherche obtenues à titre d'investigateur principal ou de co-investigateur, en lien avec des entreprises privées dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination contre l'influenza.**

Alex Carignan : Sanofi Pasteur, Pfizer, GSK;

Gaston De Serres : Pfizer, GSK;

Philippe De Wals : GSK, Pfizer, Sanofi Pasteur;

Rodica Gilca : Sanofi Pasteur;

Bruce Tapiéro : GSK, Merck.

### 3 **Honoraires pour consultation, présentations ou frais de déplacement (FD) reçus d'entreprises privées dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination contre l'influenza.**

Alex Carignan : Honoraires pour présentation Merck;

Gaston De Serres : Honoraires pour consultation : GSK, Ontario Nurse Association;

Philippe De Wals : FD pour participation à la réunion annuelle de la Global Meningococcal Initiative, Sanofi Pasteur; consultant : Advisory Board on Pneumococcal Vaccines, GSK;

Marc Lebel : Honoraires pour consultation : GSK, FD pour consultation GSK.





Centre d'expertise  
et de référence

[www.inspq.qc.ca](http://www.inspq.qc.ca)