



Agence de la santé  
publique du Canada

Public Health  
Agency of Canada

**Document d'orientation**  
**sur l'utilisation du vaccin monovalent inactivé**  
**contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009**

**Révisé le 20 novembre 2009**

**Canada**

## Table des matières

1.0 PRÉAMBULE .....	4
2.0 INTRODUCTION .....	5
3.0 ÉPIDÉMIOLOGIE .....	5
4.0 PRÉPARATIONS HOMOLOGUÉES AU CANADA .....	7
5.0 IMMUNOGÉNÉICITÉ ET EFFICACITÉ.....	8
5.1 Adultes.....	8
5.2. Enfants .....	9
5.3 Adultes plus âgés .....	10
5.4. Femmes enceintes .....	10
6.0 INDICATIONS DU VACCIN ANTI-GRIPPALE A (pH1N1) 2009 .....	11
7.0 GROUPES POUR QUI LE VACCIN EST RECOMMANDÉ.....	11
7.1 Personnes à haut risque de complications associées au pH1N1 et leurs soignants .....	11
7.2 Autres groupes qui pourraient bénéficier du vaccin contre la grippe pandémique .....	14
8.0 CALENDRIER ET POSOLOGIE .....	16
8.1 Posologie recommandée .....	16
8.2 Personnes qui ont déjà été infectées par le pH1N1 ou par une maladie s'apparentant à la grippe.....	18
9.0 CHOIX DU PRODUIT .....	18
9.1 Femmes enceintes .....	18
9.2 Enfants de 6 mois à 9 ans .....	19
9.3 Personnes de 10 à 64 ans .....	20
9.4 Personnes de 65 ans et plus .....	20
10.0 VOIE D'ADMINISTRATION.....	20
11.0 EFFETS SECONDAIRES .....	20

11.1 Vaccins contenant l'adjuvant AS03 .....	20
11.2 Vaccins contre la grippe H5N1 avec l'adjuvant de GSK.....	21
11.3 Vaccins anti-pH1N1 de GSK .....	22
11.4 Vaccins anti-grippaux avec l'adjuvant MF59 .....	24
11.5 Autres considérations.....	25
12.0 CONTRE-INDICATIONS .....	26
13.0 PRÉCAUTIONS.....	26
14.0 ADMINISTRATION SIMULTANÉE D'AUTRES VACCINS.....	27
15.0 ENTREPOSAGE ET ADMINISTRATION .....	28
16.0 PRIORITÉS EN MATIÈRE DE RECHERCHE ET D'ÉVALUATION .....	29
17.0 RÉFÉRENCES.....	31
<b>ANNEXE : Schéma de classement de la méthodologie des études individuelles – Conseil consultatif national de l'immunisation.....</b>	<b>37</b>

## **Document d'orientation sur l'utilisation du vaccin monovalent inactivé contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009**

### **1.0 PRÉAMBULE**

*L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur des connaissances scientifiques de pointe et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin en question doivent également connaître le contenu du ou des feuillets de renseignements pertinents.*

*Ces recommandations sont formulées à la suite de la décision stratégique prise par le gouvernement fédéral d'acheter et de distribuer le vaccin anti-pH1N1 avec adjuvant pour une bonne partie de la population canadienne. Une quantité limitée du vaccin sans adjuvant a été achetée pour les femmes enceintes.*

*La mise au point d'un vaccin pandémique destiné aux Canadiens et le processus d'approbation réglementaire accéléré permettant son utilisation s'appuient sur le vaste travail préparatoire résultant des activités de planification en cas de pandémie menées depuis plusieurs années à la fois par le fabricant du vaccin et les organismes de réglementation canadiens. Ces activités ont été réalisées dans le but de garantir que, dans l'éventualité d'une pandémie, un vaccin sûr et efficace contre la souche à l'origine de la pandémie sera offert le plus rapidement possible. À cause du court délai de production du vaccin après l'apparition du virus pH1N1 et de l'homologation accélérée du vaccin, les essais cliniques qui guideront l'élaboration de ces recommandations sont toujours en cours. Les recommandations présentées ci-dessous se fondent donc sur les données existantes au moment de la présente déclaration. Les conseils fournis dans ce document seront révisés pour tenir compte de toutes nouvelles données. Les nouvelles recommandations seront affichées sur le site Web de l'ASPC dès qu'elles seront approuvées.*

*Le présent document d'orientation révisé renferme notamment les changements suivants :*

- Directives sur l'utilisation du vaccin monovalent contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009 (sans adjuvant) fabriqué par GlaxoSmithKline (GSK). Un document distinct a été publié pour l'utilisation de Panvax<sup>®</sup>, un vaccin sans adjuvant de CSL Biotherapies Inc.;*
- Information à jour sur les résultats d'essais cliniques concernant H1N1 Arepanrix<sup>MC</sup> chez les enfants et les adultes y compris les personnes âgées, et administration en concomitance avec le vaccin saisonnier;*
- Données à jour sur le nombre de doses nécessaires;*

- *Plus de détail sur les recommandations visant l'utilisation du vaccin anti-pH1N1 chez les femmes enceintes;*
- *Mise à jour de la section « Épidémiologie ».*

## 2.0 INTRODUCTION

La présente déclaration résume l'épidémiologie de la grippe humaine due au virus pandémique H1N1 (pH1N1) et fournit des renseignements sur les vaccins anti-pH1N1 homologués pour le Canada et leur usage recommandé. De l'information sur l'utilisation du vaccin inactivé trivalent contre la grippe saisonnière (2009-2010) est publiée séparément; les lecteurs sont donc priés de se reporter à la déclaration du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) pour plus de détails sur ce vaccin (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/acs-dcc-6/index-fra.php>).

## 3.0 ÉPIDÉMIOLOGIE

En avril 2009, un nouveau virus associé à la grippe A (pH1N1) a été reconnu comme la cause d'éclotions de maladies respiratoires au Mexique et de deux cas de grippe chez des enfants aux États-Unis<sup>1,2</sup>. Le virus s'est propagé en l'espace de quelques semaines à d'autres régions de l'Amérique du Nord et à de nombreuses parties du monde. L'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui a réagi à la propagation du nouveau virus, a déclaré le 11 juin 2009 que la pandémie grippale avait atteint la phase 6. Le nouveau virus, A/California/7/2009, a été caractérisé comme étant une souche H1N1 réassortie d'origines multiples. Il contient des séquences génétiques des virus de la grippe porcine de l'Amérique du Nord, de la grippe aviaire de l'Amérique du Nord, de la grippe humaine et d'une grippe porcine eurasiennne.

Le Canada a signalé ses six premiers cas de pHINI le 26 avril 2009. La première vague de la pandémie a atteint son point culminant au Canada durant les trois premières semaines de juin. À la mi-juillet, plus de 10 000 cas confirmés en laboratoire avaient été signalés<sup>3</sup>. Ce chiffre représente une sous-estimation importante du nombre réel de cas pour plusieurs raisons. Premièrement, une proportion élevée des personnes atteintes n'ayant pas demandé d'aide médicale, ces cas n'ont pas été signalés. Deuxièmement, à partir du début juin, seules les personnes hospitalisées ont été soumises à des tests dans un certain nombre de provinces/territoires. Puisqu'aucun résultat du sondage sur la séroprévalence n'a été signalé jusqu'à maintenant au Canada, il est difficile de déterminer avec précision la proportion de la population qui a été atteinte durant la première vague de la pandémie.

Au début de septembre 2009, l'activité du pH1N1 a recommencé à accroître, mais le moment de l'apparition de la seconde vague pandémique a varié d'un coin à l'autre du Canada. En date du 31 octobre 2009, les indicateurs de la surveillance nationale (nombre de régions signalant la propagation ou des activités grippales localisées, nombre d'éclotions déclarées et taux de consultations pour maladies présentant des symptômes grippaux) étaient toujours en hausse<sup>4</sup>.

Une tendance similaire a été observée pour les hospitalisations, plus des deux tiers (661/948) des hospitalisations au Canada en septembre et en octobre survenant la dernière semaine d'octobre.

Une des principales caractéristiques de cette pandémie est qu'elle a atteint une faible proportion des personnes âgées, comparativement à la grippe saisonnière<sup>5</sup>. Durant la première vague au Canada, 54,4 % des cas de grippe pH1N1 confirmés en laboratoire sont survenus chez des personnes de moins de 20 ans, et une faible minorité de cas (1,6 %) sont survenus chez des personnes de 65 ans et plus<sup>6</sup>.

En date du 31 octobre 2009, 2 440 personnes ont été hospitalisées en raison de la grippe pH1N1 au Canada, 443 (18,2 %) d'entre elles ayant été admises à l'unité de soins intensifs (USI), 230 (9,4 %) ayant requis une ventilation mécanique et 100 étant décédées<sup>6</sup>. La plupart des infections associées au pH1N1 se sont manifestées par des symptômes cliniques de légers à modérés de grippe. Toutefois, certaines populations ont été plus gravement atteintes que la moyenne. Il s'agit au Canada de personnes souffrant d'affections chroniques sous-jacentes, de femmes enceintes, d'enfants âgés de moins de 5 ans (notamment ceux de moins de 1 an) et de personnes vivant dans des collectivités éloignées qui ont des problèmes d'accès aux soins médicaux<sup>6</sup>. Bien que ces segments de population courent un risque relatif plus élevé de maladies graves que l'ensemble de la population canadienne, le risque absolu de maladie grave y demeure faible et, à ce jour, l'intensité générale des troubles cliniques associés à l'infection au cours de la présente pandémie n'a pas significativement dépassé celle de la grippe saisonnière. Les estimations des cas de mortalité aux États-Unis ont été passablement faibles, soit tout au plus de 0,05 %<sup>7</sup>. Toutefois, il est reconnu que la proportion de cas graves est difficile à évaluer avec précision lorsque le nombre réel de cas dans la population est inconnu.

Les problèmes chroniques associés à un risque accru de grippe pH1N1 grave sont semblables à ceux qui sont associés aux résultats médiocres observés après la grippe saisonnière<sup>5,6,8</sup> (voir la section « Groupes pour qui le vaccin est recommandé » plus loin). Ce sont les affections respiratoires chroniques (notamment l'asthme) qui ont de loin été les problèmes sous-jacents les plus fréquemment signalés, relativement à une hospitalisation en raison du pH1N1 tant chez les enfants que les adultes<sup>6</sup>. Au Canada, en date du 31 octobre 2009, les taux de résultats graves (décès et/ou admission à l'USI) dans les cas déclarés présentant une affection sous-jacente ont été près de quatre fois plus élevés que dans les cas ne présentant pas d'affection sous-jacente<sup>6</sup>. Contrairement à la grippe saisonnière, des jeunes en bonne santé ont développé des complications graves, encore que rarement, par suite d'une infection associée au pH1N1.

On estime que la grossesse augmente de quatre à cinq fois le risque d'hospitalisation et de résultats graves (admissions à l'USI ou décès) en raison d'une infection par le virus pH1N1<sup>6,9</sup>, même si le risque absolu demeure faible. Le risque semble être lié au stade de la grossesse, plus des trois quarts des femmes hospitalisées étant dans leur troisième trimestre<sup>6</sup>.

Les enfants âgés de moins de 5 ans (notamment ceux de moins de 1 an) accusent les taux d'hospitalisation, d'admission à l'USI et de ventilation mécanique les plus élevés de tous les groupes d'âge. Les personnes vivant dans des zones éloignées, notamment les Premières nations, les Inuits et les Métis, ont également accusé des taux d'hospitalisation et des résultats graves plus élevés (admission à l'USI et décès).

Les taux de mortalité les plus élevés ont été observés chez les personnes de plus de 45 ans.

#### 4.0 PRÉPARATIONS HOMOLOGUÉES AU CANADA

**H1N1 Arepanrix<sup>MC</sup>** (vaccin anti-pH1N1 avec l'adjuvant AS03) est fabriqué par GlaxoSmithKline Canada (GSK). Il s'agit d'un vaccin à deux composantes comprenant un antigène immunisant H1N1 (en suspension) et un adjuvant AS03 (émulsion huile dans l'eau). L'antigène H1N1 (un antigène du virus grippal A H1N1 inactivé, à virion fragmenté) découle de la souche dérivée de A/California/7/2009 (H1N1)v, officiellement recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la fabrication de vaccins durant la présente pandémie. La composante antigénique de ce vaccin est un virus monovalent, inactivé, purifié, fragmenté à l'aide d'un détergent et cultivé dans des œufs.

Une fois les deux composantes du vaccin combinées et mélangées, chaque dose de 0,5 ml de H1N1 Arepanrix<sup>MC</sup> renferme 3,75 µg d'hémagglutinine (HA) provenant de A/California/7/2009(H1N1)v, 5 µg de thimérosal et les trois composantes de AS03, c'est-à-dire scalène, une huile naturelle biodégradable (10,69 mg), DL-α-tocophérol (huile de vitamine E; 11,86 mg) et un émulsifiant, soit le polysorbate 80 (Tween 80; 4,86 mg). Ce vaccin contient de très petites quantités résiduelles de protéines d'œuf, de formaldéhyde, de désoxycholate de sodium et de sucrose.

Le **vaccin monovalent contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009 (sans adjuvant)** est un vaccin anti-pH1N1 sans adjuvant également fabriqué par GSK. Il s'agit d'un vaccin anti-grippal inactivé, à virion fragmenté, élaboré à partir d'un virus propagé dans des œufs. L'antigène immunisant H1N1 est basé sur la souche dérivée de A/California/07/2009 (H1N1)v. Ce vaccin contient 50 µg de thimérosal par 0,5 mL et renferme également de très petites quantités résiduelles de protéines d'œuf, de formaldéhyde, de désoxycholate de sodium et de sucrose. Les antibiotiques ne sont pas utilisés dans la fabrication de ce vaccin.

Les deux formulations de vaccin anti-pH1N1 sont produites de façon semblable au vaccin de la grippe saisonnière. L'usage d'un adjuvant produit une réponse immunogène semblable, mais à une dose d'antigènes considérablement plus faible, ce qui permet une production accélérée d'un plus grand nombre de doses de vaccin. L'usage d'un adjuvant devrait également élargir la réponse immunitaire et assurer une certaine protection croisée contre un glissement viral<sup>10,11</sup>.

Si l'adjuvant huile dans eau (AS03) n'a jamais été utilisé dans un vaccin homologué au Canada, des essais cliniques avec cet adjuvant y ont été menés, de même qu'aux États-Unis et en Europe.

Ces recherches ont donné lieu à un corpus de données sur l'innocuité et l'immunogénicité des vaccins contenant l'AS03.

Un prototype de vaccin avec l'adjuvant AS03 (Prepandrix<sup>MC</sup>) a été mis au point au cours de la période prépandémique au moyen d'une souche H5N1 et homologué pour utilisation dans l'Union européenne, en Australie et dans divers pays asiatiques. Durant cette période, Santé Canada a inspecté les installations de fabrication du vaccin, a évalué les données sur son mode de fabrication et a passé en revue les résultats provenant d'études menées sur ce prototype de vaccin tant chez les animaux que chez les humains. De plus, Santé Canada a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'adjuvant AS03 devant être utilisé avec ce vaccin. Une fois le pH1N1 reconnu comme le virus pandémique, le fabricant a entamé la production du vaccin au moyen de la souche recommandée par l'OMS.

Santé Canada a fourni des renseignements détaillés sur la procédure utilisée pour homologuer le vaccin anti-pH1N1 (voir <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/legislation/interimorders-arretesurgence/index-fra.php>).

Le vaccin anti-pH1N1 Pandemrix<sup>MC</sup> de GSK, produit au moyen d'un procédé semblable mais pas identique à H1N1 Arepanrix<sup>MC</sup>, a été homologué à des fins d'utilisation dans 27 pays d'Europe, le 30 septembre 2009, par l'Agence européenne de l'évaluation des médicaments.

## 5.0 IMMUNOGÉNÉICITÉ ET EFFICACITÉ

À ce jour (6 novembre 2009), on ne dispose que de données limitées sur l'immunogénicité des formulations de vaccin anti-pH1N1 de GSK, mais des données sur ces vaccins et ceux produits par d'autres fabricants sont divulguées à mesure que des essais cliniques et des programmes de vaccination antipandémique sont mis en œuvre dans d'autres pays. De nouvelles données seront ajoutées à la présente déclaration dès qu'elles nous parviendront, soit à la fin de 2009 et au début de 2010. Nous ne disposerons pas de données sur l'efficacité du vaccin anti-pH1N1 avant qu'il soit utilisé à plus vaste échelle.

### 5.1 Adultes

Pour le moment, les seules données d'essais cliniques dont on dispose sur le vaccin anti-pH1N1 de GSK sont des résultats après première dose provenant de deux essais chez des adultes âgés de 18 à 60 ans et d'une troisième étude visant des adultes de 18 à 85 ans.

Dans le premier essai<sup>12</sup>, 62 sujets ont reçu un vaccin avec adjuvant contenant 5,25 µg de HA par dose et 66 autres ont reçu un vaccin sans adjuvant contenant 21 µg par dose. Ces teneurs en antigènes sont légèrement plus élevées que dans les formulations finales qui seront offertes au Canada. Des échantillons de sang prélevés 21 jours après la première dose du vaccin ont présenté des taux de séroconversion de 98,4 % et de 95,5 % dans le cas des vaccins avec

adjuvant et sans adjuvant, respectivement. Quant aux taux de séroprotection, ils étaient de 98,4 % pour le vaccin avec adjuvant, et de 97,0 % pour le vaccin sans adjuvant\*. Cette réponse est similaire ou supérieure à celles obtenues pour la première dose des vaccins avec adjuvant et sans adjuvant produits par d'autres fabricants<sup>13-17</sup>. Aucune différence significative n'a été observée dans l'immunogénicité entre le groupe plus jeune (18-40 ans) et le groupe plus âgé (41-60 ans), ni d'effet découlant d'une immunisation antérieure par suite d'un vaccin administré contre la grippe saisonnière.

Dans le second essai<sup>18</sup>, 61 sujets ont reçu un vaccin avec adjuvant contenant 3,75 µg de HA par dose et 66 autres ont reçu un vaccin sans adjuvant contenant 15 µg de HA par dose, qui sont les teneurs en antigènes des vaccins canadiens. Vingt-et-un jours après la première dose de vaccins, les taux de séroconversion étaient de 96,7 % pour le vaccin avec adjuvant et de 84,8 % pour le vaccin sans adjuvant. Les taux de séroprotection étaient de 100 % pour le vaccin avec adjuvant et de 93,9 % pour le vaccin sans adjuvant.

La troisième étude<sup>19</sup> a été effectuée auprès de 120 adultes de 18 à 60 ans et de 120 adultes de plus de 60 ans, à qui on a administré un vaccin avec adjuvant renfermant 3,75 µg de HA par dose. Les résultats relatifs au groupe des 18 à 60 ans sont similaires à ceux des études déjà signalées, et le taux de séroprotection obtenu 21 jours après une première dose a été de 97,5 %. Quant aux résultats pour sujets de plus de 60 ans, ils sont décrits dans la section « Adultes plus âgés » plus bas.

Le taux de séroconversion obtenu après l'administration d'une dose unique du vaccin anti-pH1N1 de GSK était plus élevé que celui observé dans les essais cliniques menés avec le vaccin prépandémique contre le H5N1 du fabricant, lequel nécessitait deux doses pour obtenir une bonne protection<sup>10-12</sup>. Les taux élevés de séroconversion obtenus après l'administration de la première dose du vaccin anti-pH1N1 de GSK indiquent qu'une seule dose de la formulation avec ou sans adjuvant pourrait suffire chez les adultes en bonne santé. La durée de la protection n'a pas été établie.

## 5.2. Enfants

Nous disposons maintenant de résultats préliminaires relatifs au premier essai pédiatrique visant à évaluer l'utilisation du vaccin anti-pH1N1 avec adjuvant de GSK<sup>20</sup>. Cet essai qui est toujours en cours vise 200 enfants âgés de 6 à 35 mois à qui on a administré des demi-doses de vaccin (1,9 µg d'antigène et une demi-dose d'adjuvant AS03). Une première analyse, portant sur 51 enfants, a démontré qu'une réponse immunitaire élevée se déclenchait 21 jours après une seule dose. Chez tous les enfants, la réponse était au-dessus du seuil de séroprotection

---

\* Taux de séroprotection : pourcentage de sujets avec titre HI de  $\geq 1:40$ ; taux de séroconversion : pourcentage de sujets qui étaient séronégatifs avant l'administration du vaccin et qui ont un titre de protection après la vaccination de  $\geq 1:40$ , OU qui étaient séropositifs avant la vaccination et ont un titre qui a quadruplé.

réglementaire de 1:40. Il va falloir plus de données des études en cours pour déterminer si une seule dose de vaccin avec adjuvant suffit pour ce groupe d'âge et pour les enfants plus âgés.

Le vaccin avec adjuvant devrait être une formulation plus efficace que le vaccin sans adjuvant pour le groupe des 6 à 35 mois. Une méta-analyse récente donne à penser que les vaccins sans adjuvant contre la grippe saisonnière sont faiblement efficaces chez les jeunes enfants<sup>21</sup>. Dans les résultats d'un essai clinique effectué avec un vaccin différent contre la grippe saisonnière avec l'adjuvant huile dans l'eau (MF59), on observe que le vaccin avec adjuvant est plus immunogène que le vaccin sans adjuvant chez les enfants de 6 à 35 mois<sup>22</sup>. Il y a toutefois lieu de faire une mise en garde pour ce qui est d'effectuer une extrapolation de la formulation MF59 à celle de AS03; quoique ces adjuvants partagent certaines similarités, ils accusent également des différences dans leurs compositions et leurs mécanismes d'action possibles.

L'utilisation du vaccin anti-pH1N1 sans adjuvant de GSK n'a pas encore fait l'objet d'essais cliniques auprès des enfants ou des adolescents. Le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), aux États-Unis, a annoncé les résultats préliminaires d'un essai effectué auprès de sujets âgés de 6 mois à 17 ans, qui ont reçu deux doses du vaccin anti-pH1N1 sans adjuvant contenant soit 15 µg, soit 30 µg de HA<sup>23</sup>. Vingt-et-un jours après la première dose, chez la majorité des enfants de 10 ans et plus, une seule dose de 15 µg du vaccin provoquait une réponse immunitaire vigoureuse. Par ailleurs, on a observé une réponse similaire chez seulement 25 % des enfants de 6 à 35 mois et chez 55 % des enfants de 3 à 9 ans après la première dose de 15 µg. Toutefois, 21 jours après la seconde dose de 15 µg, 100 % des enfants de 6 à 35 mois et 94 % des enfants de 3 à 9 ans affichaient une réponse immunitaire vigoureuse.

### **5.3 Adultes plus âgés**

Les essais cliniques sur le vaccin anti-H5N1 avec adjuvant de GSK donnent à penser que les réponses obtenues avec le vaccin avec adjuvant chez les personnes de plus de 60 ans seraient plus satisfaisantes que celles obtenues avec les vaccins sans adjuvant contre la grippe saisonnière<sup>12</sup>. Nous disposons maintenant des résultats d'un essai clinique effectué auprès de 120 personnes de plus de 60 ans et portant sur le vaccin anti-pH1N1 avec adjuvant de GSK fabriqué en Europe<sup>19</sup>. Vingt-et-un jours après la première dose de vaccin avec adjuvant contenant chacune 3,75 µg de HA, 87,5 % des sujets de 61 à 70 ans et 86,7 % de ceux de plus de 70 ans ont affiché une réponse au-dessus du seuil de séroprotection réglementaire de 1:40. L'utilisation du vaccin anti-pH1N1 sans adjuvant de GSK n'a pas encore fait l'objet d'essais cliniques auprès des personnes âgées.

### **5.4 Femmes enceintes**

Les résultats initiaux d'un essai clinique en cours parrainé par le NIAID<sup>24</sup> démontrent que les femmes enceintes en santé affichent une réponse immunitaire vigoureuse à la suite d'une seule dose de vaccin anti-pH1N1 sans adjuvant (Sanofi Pasteur). Une analyse préliminaire indique que 21 jours après la vaccination, 92 % des 25 receveuses d'une dose de 15 µg de HA et 96 % des 25

autres qui ont reçu une dose de 30 µg de HA affichaient une réponse immunitaire jugée protectrice.

## 6.0 INDICATIONS DU VACCIN ANTI-GRIPPALE A (pH1N1) 2009

Pour réduire la morbidité et la mortalité associées à la grippe pandémique, la priorité des programmes de vaccination contre le virus grippal pH1N1 devrait être de vacciner les personnes à risque plus élevé de complications liées à la grippe et les personnes qui prennent soin de ces dernières. L'administration du vaccin contre le virus pandémique H1N1 est **fortement recommandée** dans ces populations.

La grippe pandémique entraîne également une morbidité et des coûts sociaux importants chez les personnes qui peuvent ne pas être considérées comme à risque élevé de complications (c.-à-d., les personnes en santé, âgées de 5 ans et plus). Par conséquent, on **recommande également** à tous les Canadiens âgés de plus de six mois qui ne présentent aucune contre-indication de se faire vacciner contre la grippe pandémique. Au Canada, le vaccin anti-pH1N1 sera offert à toute personne qui en a besoin et qui en fait la demande.

On reconnaît que certaines populations, tels que les Premières nations, les Inuits et les Métis, moins favorisées du point de vue socio-économique figurent dans les groupes à risque dans une plus grande proportion et ont moins facilement accès à des soins médicaux. On encourage les médecins à s'assurer que le vaccin anti-pH1N1 est offert à ces populations le plus rapidement possible.

## 7.0 GROUPES POUR QUI LE VACCIN EST RECOMMANDÉ

### 7.1 Personnes à haut risque de complications associées au pH1N1 et leurs soignants

#### 7.1.1 Personnes de moins de 65 ans atteintes d'une affection chronique

Ce groupe court un plus grand risque de complications du pH1N1, qui peuvent nécessiter une hospitalisation ou une admission à l'USI, et même occasionner un décès<sup>5,6</sup>.

Un certain nombre de problèmes de santé chroniques sont associés à un risque accru de complications de la grippe, et une infection grippale peut entraîner une exacerbation de la maladie chronique. Citons en particulier les troubles cardiaques ou pulmonaires (y compris la dysplasie broncho-pulmonaire, la fibrose kystique et l'asthme), mais aussi le diabète sucré et d'autres maladies métaboliques; le cancer; l'immunodéficience et l'immunodépression (par suite d'une maladie sous-jacente ou d'un traitement); les maladies du rein; l'anémie ou les hémoglobinopathies; et les affections qui compromettent l'évacuation des sécrétions respiratoires et qui sont associées à un risque accru d'aspiration. On retrouve également dans cette catégorie les enfants et adolescents (de 6 mois à 18 ans) qui sont traités à l'acide acétylsalicylique pour troubles médicaux pendant de longues périodes à cause du risque accru du syndrome de Reye associé à la grippe saisonnière.

Dans certaines séries de cas aux États-Unis, l'obésité (définie comme l'indice de masse corporelle [IMC]  $\geq 30$ ) ou l'obésité morbide (IMC  $\geq 40$ ) a été observée chez des patients hospitalisés aux prises avec une nouvelle infection associée au pH1N1<sup>25,26</sup>. Toutefois, la plupart d'entre eux accusaient d'autres facteurs de risque médicaux sous-jacents. On effectue actuellement des études pour déterminer si l'obésité est un facteur de risque autonome associé à une infection grave.

### **7.1.2 Femmes enceintes**

Les femmes enceintes atteintes des affections chroniques citées ci-dessus courent un risque élevé de complications associées à la grippe et constituent un groupe prioritaire pour la vaccination à n'importe quel stade de leur grossesse tant pour la grippe saisonnière que pour la grippe pandémique<sup>27</sup>.

Plusieurs études ont décrit le risque associé à la grippe chez les femmes enceintes *en bonne santé* et des examens sommaires ont été publiés<sup>28-34</sup>. Jusqu'à présent, les observations épidémiologiques concernant l'impact du virus pH1N1 sur les femmes enceintes indiquent que bien qu'il existe un risque quatre à cinq fois plus élevé de complications dans cette population, comparativement à la population en général, le risque absolu demeure faible<sup>6,9</sup>.

Des études sur la grippe saisonnière dans lesquelles les données ont été stratifiées selon l'âge gestationnel montrent que le risque associé à la grippe n'est pas également distribué durant tous les trimestres de la grossesse<sup>35-37</sup>. Dans ces études, le taux d'hospitalisation liée à la grippe n'est pas significativement plus élevé durant le premier trimestre d'une grossesse normale, mais croît plus tard et culmine au cours du troisième trimestre. Une tendance similaire a été observée avec la souche pandémique<sup>6</sup>.

La réponse anticorps au vaccin anti-pH1N1 chez les femmes enceintes ne devrait pas différer de celle des personnes non enceintes. Ce point de vue est corroboré par les résultats préliminaires d'un essai clinique sur le vaccin anti-pH1N1 (voir la section « Immunogénicité et efficacité »). On a émis l'hypothèse que le passage transplacentaire des anticorps de la mère protège le nouveau-né. Un essai comparatif avec répartition aléatoire mené au Bangladesh a fourni la première preuve issue de ce type d'essai d'une protection mère-nourrisson conférée par un vaccin contre la grippe saisonnière administré à la mère pendant la grossesse<sup>38</sup>. On a obtenu une efficacité de 63 % (Intervalle de confiance [IC] 95 %, 5 % à 85 %) pour le vaccin contre une grippe confirmée en laboratoire chez les nourrissons de six mois. Une évaluation approfondie est nécessaire pour déterminer si ces résultats peuvent être extrapolés à d'autres situations. Cependant, ces données donnent à penser que la vaccination des femmes enceintes contre le virus pH1N1 pourrait aussi réduire le risque d'infection chez les jeunes nourrissons.

### **7.1.3 Enfants en bonne santé âgés de 6 à 59 mois**

Comparativement aux enfants plus âgés en bonne santé et aux jeunes adultes, les enfants de 6 à 59 mois, notamment ceux de moins de 12 mois, risquent davantage une hospitalisation

attribuable à la grippe pH1N1<sup>6</sup>. Même si la majorité des jeunes enfants sont hospitalisés pendant une période relativement courte, c'est ce groupe qui affiche les plus hauts taux d'admission à l'USI et de ventilation mécanique au Canada. La vaccination antigrippale saisonnière est efficace chez les enfants plus âgés<sup>21,39,40</sup>, mais peu d'essais ont porté expressément sur les enfants de 6 à 23 mois.

#### **7.1.4 Personnes vivant dans des collectivités éloignées et isolées**

Les personnes vivant dans des collectivités éloignées et isolées ont un accès limité aux soins médicaux et, partant, risquent davantage de souffrir de complications en raison de traitements retardés ou de la difficulté d'obtenir des soins intensifs. Dans certaines collectivités éloignées des Premières nations, Inuits et Métis, on observe une proportion plus élevée de jeunes et une forte concentration d'individus atteints d'affections chroniques, d'où un risque accru de résultats graves. Le recours à la vaccination dans de telles collectivités pourrait provoquer l'apparition d'une immunité collective si le taux de vaccination est suffisant, ce qui pourrait par la suite contribuer à prévenir la propagation de l'infection dans ces milieux. Il est aussi plus facile sur le plan logistique de cibler l'ensemble d'une communauté lorsque cette dernière est petite et située à l'écart.

#### **7.1.5 Personnes qui prennent soin de personnes à risque élevé de complications liées à la grippe ou d'hospitalisation**

Les personnes susceptibles de transmettre la grippe à une personne à risque élevé devraient être immunisées, que l'individu à risque ait ou non été lui-même immunisé. À cet égard, il a été démontré que la vaccination des travailleurs de la santé au moyen du vaccin contre la grippe saisonnière diminue aussi bien le risque de maladie auquel ils sont personnellement exposés que le risque de décès ou d'autres complications graves chez les patients qu'ils soignent<sup>41-46</sup>. Parmi les personnes plus susceptibles de transmettre la grippe à un individu à risque de complications médicales ou d'hospitalisation, mentionnons les suivantes :

##### **Travailleurs de la santé**

La vaccination des travailleurs de la santé les protège d'une infection tout en réduisant la transmission de l'infection aux patients vulnérables, ce qui prévient également les éclosions dans les établissements de soins de santé. De plus, cette pratique contribue à maintenir l'infrastructure de services de santé essentielle requise pour intervenir en cas de pandémie.

Cette recommandation s'applique à tous les travailleurs de la santé qui jouent un rôle dans la lutte contre la pandémie ou la prestation des services de santé essentiels, notamment ceux qui fournissent des soins directs aux patients ainsi que ceux qui appuient la prestation des services de santé. Ce groupe comprend les employés à plein temps et à temps partiel, les étudiants, les visiteurs fréquents et les bénévoles, c'est-à-dire toutes les personnes qui s'acquittent de fonctions liées aux soins de santé.

Parmi les milieux de soins visés figurent les soins actifs, les soins de longue durée, les soins ambulatoires/communautaires, les services médicaux d'urgence, les laboratoires, les services de santé publique, les pharmacies, etc.

### **Contacts familiaux et soignants**

- de nourrissons âgés de moins de 6 mois
- de personnes immunodéprimées

Cette recommandation vise à protéger indirectement les personnes à risque élevé qui ne peuvent être vaccinées ou qui ne répondent pas au vaccin. Il est fortement recommandé que leurs contacts familiaux (adultes et enfants) soient vaccinés, que la personne à risque élevé ait ou non été elle-même vaccinée. Cette recommandation s'applique donc aux contacts familiaux des nourrissons âgés de moins de 6 mois (qui courent un risque élevé de complications liées à la grippe, mais qui ne sont pas admissibles à la vaccination antigrippale), les membres d'un ménage où l'on prévoit la naissance d'un nourrisson pendant la saison grippale et les contacts familiaux de personnes immunodéprimées (qui devraient avoir une réponse immunitaire réduite au vaccin contre la grippe pH1N1).

## **7.2 Autres groupes qui pourraient bénéficier du vaccin contre la grippe pandémique**

Comme on l'a déjà signalé, outre les personnes à risque élevé mentionnées précédemment, on recommande aussi le vaccin anti-pH1N1 pour tous les Canadiens qui ne présentent pas de contre-indication. Un programme de vaccination efficace qui cible tous les Canadiens est la pierre angulaire d'une planification en cas de pandémie et d'une stratégie de lutte contre celle-ci. Cette stratégie vise à diminuer la morbidité et la mortalité, et à réduire au minimum les perturbations sociales. La vaccination d'une grande partie de la population devrait alléger le fardeau imposé au système de soins de santé et aux infrastructures sociales. Les sous-sections ci-dessous ont été déterminées pendant le processus de planification pandémique antérieure qui a permis d'établir l'ordre avec lequel le vaccin sera administré dans les provinces et territoires du Canada (<http://www.atlantique.phac.gc.ca/alert-alerte/h1n1/vacc/vacc-fra.php>). Chaque sous-section présente également une justification de l'utilisation du vaccin pour chacun des groupes.

### **7.2.1 Enfants en bonne santé âgés de 5 à 18 ans**

Dans ce groupe, le taux de maladie est élevé. Une certaine proportion de tous ceux qui tombent malades, même ceux qui n'éprouvent pas d'affections sous-jacentes, subiront quelques complications graves. La vaccination de ce groupe pourrait réduire la transmission de l'infection à la population en général moyennant des taux suffisamment élevés de vaccination.

### **7.2.2 Adultes en bonne santé âgés de 19 à 64 ans**

On encourage les personnes de ce groupe d'âge à se faire vacciner, même si elles n'appartiennent pas à l'un des groupes à risque élevé susmentionnés. La vaccination assure une protection personnelle, et en limitant l'infection et la maladie, elle permettra aux adultes en bonne santé de poursuivre leur travail et de prendre soin de leurs proches.

### **7.2.3 Intervenants de première ligne (p. ex., policiers, pompiers)**

Ces intervenants sont souvent appelés à intervenir dans des situations d'urgence médicale et risquent davantage d'être exposés à la grippe pH1N1. Ils constituent un rouage essentiel du système de santé, qu'il convient de protéger.

### **7.2.4 Travailleurs des secteurs de la volaille et du porc**

Étant donné que le virus pH1N1 peut infecter le porc, la volaille et les humains, une personne en contact avec des porcs ou de la volaille risque de favoriser la transmission de la grippe pH1N1 à ces animaux. Cette recommandation s'appuie sur la prémisse selon laquelle cette mesure pourrait avoir pour effet de réduire le risque de réassortiment des gènes du virus grippal chez le porc, la volaille ou l'humain.

### **7.2.5 Adultes âgés de 65 ans et plus**

Cette population affiche un taux d'attaque plus faible par le virus pH1N1, probablement par suite d'une immunisation acquise d'expositions antérieures; c'est pourquoi l'on y prévoit un moins grand nombre de cas de grippe. Néanmoins, si les personnes âgées sont infectées, elles présentent un risque plus élevé de complications et de décès attribuables à la grippe. Aussi, le vaccin contribuera à réduire les risques d'infection dans ce groupe et, du même souffle, les éventuelles complications.

### **7.2.6 Personnes, quel que soit leur âge, qui habitent un foyer de soins ou autre établissement de soins de longue durée**

Les éclosions de grippe pH1N1 dans les établissements de soins de longue durée devraient être plutôt rares, en raison de l'immunité déjà acquise par les résidents âgés. Par contre, dans les établissements de soins pour bénéficiaires internes s'adressant à des adultes plus jeunes, de telles éclosions risquent de survenir plus fréquemment. Le cas échéant, elles peuvent entraîner une morbidité et une mortalité élevées, puisque les résidents peuvent être atteints d'une ou de plusieurs maladies chroniques et vivent dans un milieu institutionnel qui facilite la transmission de la maladie.

## 8.0 CALENDRIER ET POSOLOGIE

### 8.1 Posologie recommandée

La posologie recommandée pour les deux types de vaccin antigrippal pH1N1 est présentée au Tableau 1. Bon nombre des recommandations qui y sont mentionnées s'appuient largement sur des données probantes de niveau III (l'avis d'experts scientifiques et médicaux), puisque les données de la plupart des essais cliniques menés sur ce vaccin ne nous sont pas encore parvenues. Si les données étaient existantes, on ferait état d'un niveau de données probantes plus élevé. Les recommandations sont conformes aux feuillets de renseignements sur les produits<sup>18,47</sup>.

La majorité des vaccins offerts au Canada pour la saison 2009-2010 contiendront la formulation avec adjuvant (H1N1 Arepanrix<sup>MC</sup>). Une quantité limitée de vaccins sans adjuvant a été achetée pour les femmes enceintes, mais pourrait également servir à d'autres personnes, comme l'indique la section « Choix du produit ».

Peu de nourrissons de moins de 6 mois ont été vaccinés avec un vaccin contre la grippe saisonnière, et il n'existe pas beaucoup de données sur la vaccination pour ce groupe d'âge. Comme une réactogénicité accrue marquée est apparue lorsqu'on a administré un vaccin contre la grippe saisonnière contenant le virus en entier, ce vaccin n'est pas indiqué pour ce groupe d'âge. Il se peut que des effets indésirables semblables soient observés avec le vaccin anti-pH1N1. Par conséquent, la vaccination anti-pH1N1 n'est pas actuellement recommandée pour les nourrissons de moins de 6 mois. Pour protéger ce groupe d'âge, il est fortement recommandé que les contacts familiaux de ces jeunes enfants soient vaccinés, comme il a déjà été mentionné.

**Tableau 1 : Posologie recommandée du vaccin monovalent contre la grippe A (pH1N1) 2009, selon l'âge, pour la saison automne 2009/hiver 2010**

(NOTE : Le nombre recommandé de doses pour chaque groupe d'âge pourrait être révisé en fonction de nouvelles données.)

Groupe d'âge	Vaccin monovalent avec l'adjuvant AS03 Arepanrix <sup>MC</sup>		Vaccin monovalent contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009 (sans adjuvant)		Niveau de données probantes (voir Annexe I)
	Posologie (mL)	N <sup>bre</sup> de doses requis	Posologie (mL)	N <sup>bre</sup> de doses requis	
6-35 mois	0,25 mL	2*	Non recommandé		I (H1N1 Arepanrix <sup>MC</sup> )
3-9 ans	0,25 mL	2*	0,5 mL**	2**	III
10 ans et plus	0,5 mL	1	0,5 mL	1	10-17 ans III (les deux vaccins) 18-60 ans – I (les deux vaccins) Plus de 60 ans I (H1N1 Arepanrix <sup>MC</sup> ) III (sans adjuvant)

\* Les données existantes ne nous permettent pas encore de déterminer si une ou deux doses du vaccin avec adjuvant seront nécessaires pour les enfants de moins de 10 ans. Si deux doses sont administrées, l'intervalle devrait être d'au moins 21 jours.

\*\* Quoique des renseignements sur la posologie soient fournis pour l'administration du vaccin sans adjuvant auprès des enfants de 3 à 9 ans (en fonction de la posologie du vaccin saisonnier), il est à noter que le vaccin avec adjuvant est la formulation recommandée pour les enfants de

moins de 10 ans (voir section 9.2 dans « Choix du produit »). L'intervalle entre les doses devrait être d'au moins 21 jours.

Il est impossible de déterminer de façon définitive s'il faut administrer une seconde dose de vaccin avec adjuvant chez les enfants de moins de 10 ans avant que l'on dispose de plus de données d'essais cliniques; cela dit, les données préliminaires augurent bien pour les jeunes enfants qui ont reçu une dose de vaccin avec adjuvant. Il est prévu que les provinces et territoires fourniront des conseils sur l'ordonnancement de la seconde dose dans leurs régions respectives, compte tenu des données d'essais cliniques existantes et d'autres facteurs tel que l'approvisionnement en vaccins.

## **8.2 Personnes qui ont déjà été infectées par le pH1N1 ou par une maladie s'apparentant à la grippe**

Les personnes qui ont déjà été infectées par le pH1N1 auront acquis une protection immunitaire contre le virus et ne retireront donc pas d'avantages additionnels du vaccin anti-pH1N1. Par conséquent, ce vaccin n'est pas requis pour les personnes dont l'infection au pH1N1 avait été confirmée en laboratoire. Par contre, le vaccin anti-pH1N1 est recommandé pour les sujets qui, à partir de mars 2009, ont contracté un syndrome grippal dont l'association avec le virus pH1N1 n'a pas été confirmée en laboratoire, étant donné que cette infection aurait pu être attribuable à d'autres virus respiratoires. On ne s'attend pas à ce que le vaccin anti-pH1N1 entraîne plus d'effets indésirables chez les sujets ayant déjà été infectés par le virus pH1N1.

## **9.0 CHOIX DU PRODUIT**

### **9.1 Femmes enceintes**

#### ***9.1.1 Vaccin sans adjuvant***

On considère que le vaccin sans adjuvant est l'option préférable pour les femmes enceintes puisqu'on a accumulé des connaissances appréciables sur l'innocuité du vaccin sans adjuvant contre la grippe saisonnière dans ce groupe, alors qu'à l'heure actuelle on ne dispose pas de données sur l'innocuité du vaccin avec adjuvant contre la grippe pH1N1 pour ce même groupe. Cette recommandation est faite en guise de précaution pour ce segment de la population, compte tenu de l'inquiétude possible chez les femmes enceintes au sujet de l'administration durant leur grossesse d'un vaccin avec adjuvant nouvellement mis au point.

Le vaccin sans adjuvant peut être administré à tous les stades de la grossesse.

#### ***9.1.2 Vaccin avec adjuvant***

Actuellement, on ne dispose pas de données cliniques relatives à l'administration du vaccin avec adjuvant contre la grippe pH1N1 aux femmes enceintes. Cependant, les femmes qui courent un plus grand risque de complications associées à une infection par le virus de la grippe pH1N1 devraient envisager un vaccin avec adjuvant lorsque le vaccin sans adjuvant n'est pas disponible.

Lorsque le vaccin sans adjuvant n'est pas disponible et que l'activité de la grippe pH1N1 est élevée ou en croissance dans une région donnée du Canada, les recommandations suivantes s'imposent :

**Les femmes enceintes de 20 semaines et plus :**

Ces femmes *devraient recevoir* le vaccin avec adjuvant.

*Justification* : Le risque d'une maladie grave causée par la grippe pH1N1 augmente au cours de la dernière moitié de la grossesse, notamment durant le troisième trimestre. Dans les régions où l'activité de la grippe pH1N1 est élevée ou en croissance, on considère que les avantages potentiels du vaccin pour la mère (et par conséquent, pour le fœtus) l'emportent sur les risques théoriques que le vaccin pourrait poser pour le fœtus.

**Les femmes enceintes de moins de 20 semaines :**

• ***Les femmes enceintes de moins de 20 semaines ayant des états chroniques :***

On peut envisager la possibilité d'administrer le vaccin avec adjuvant aux femmes enceintes ayant des états sous-jacents qui les rendent plus susceptibles de souffrir de complications à la suite d'infections par le virus de la grippe pH1N1.

*Justification* : Les personnes ayant des états chroniques sont davantage susceptibles de souffrir de complications à la suite d'infection par le virus de la grippe pH1N1. Deux facteurs de risque importants associés à des effets graves interviennent chez les femmes enceintes ayant des états chroniques; par conséquent, elles représentent un groupe à haute priorité pour la vaccination. Bien qu'on ne dispose pas de données sur les effets du vaccin avec adjuvant en début de grossesse, les risques de contracter une grippe pH1N1 grave chez les femmes ayant des états chroniques sous-jacents sont élevés et l'emportent sur les risques théoriques associés au vaccin.

• ***Les femmes enceintes de moins de 20 semaines en bonne santé :***

On ne dispose pas de preuves suffisantes pour conseiller ou déconseiller l'utilisation du vaccin avec adjuvant. Le risque de complications graves à la suite d'infections par le virus de la grippe pH1N1 est moins élevé durant la première moitié de la grossesse que durant la seconde moitié. On ne devrait pas refuser aux femmes de se prévaloir du vaccin avec adjuvant, sous réserve d'un consentement éclairé; cependant, on leur recommande d'attendre que le vaccin sans adjuvant soit disponible.

## **9.2 Enfants de 6 mois à 9 ans**

Le vaccin anti-pH1N1 avec adjuvant (H1N1 Arepanrix<sup>MC</sup>) est recommandé pour les enfants âgés de 6 mois à 9 ans en raison de son immunogénicité accrue pour ce groupe d'âge

comparativement au vaccin sans adjuvant (voir la section « Immunogénicité et efficacité »). De plus, selon le feuillet de renseignements sur le produit, les données préliminaires associées à d'autres vaccins sans adjuvant similaires donnent à penser que pour le groupe des 6 à 35 mois, le vaccin sans adjuvant pourrait ne pas être approprié pour combattre la présente souche pandémique<sup>47</sup>.

### **9.3 Personnes de 10 à 64 ans**

Le vaccin anti-pH1N1 avec adjuvant (H1N1 Arepanrix<sup>MC</sup>) est recommandé pour les personnes de 10 ans et plus. Selon les résultats des essais cliniques menés jusqu'à présent, une seule dose de vaccin semble suffire. Des essais cliniques sont en cours et cette recommandation sera révisée lorsque d'autres données parviendront. Faute de disposer du vaccin avec adjuvant, on pourrait toutefois administrer le vaccin sans adjuvant aux personnes de 10 à 64 ans qui ne sont pas immunodéprimées.

### **9.4 Personnes de 65 ans et plus**

Le vaccin anti-pH1N1 avec adjuvant (H1N1 Arepanrix<sup>MC</sup>) est recommandé pour les personnes de 65 ans et plus en raison de son immunogénicité accrue pour ce groupe (voir la section « Immunogénicité et efficacité »).

## **10.0 VOIE D'ADMINISTRATION**

Le vaccin antigrippal devrait être administré par voie intramusculaire. Le muscle deltoïde est recommandé chez les adultes et les enfants âgés de 12 mois et plus, alors que la région antérolatérale de la cuisse est l'endroit recommandé chez les nourrissons de 6 à 12 mois.

## **11.0 EFFETS SECONDAIRES**

L'information dont nous disposons sur les effets indésirables qui peuvent survenir à la suite de l'administration du vaccin anti-pH1N1 se limite aux données préliminaires découlant de petits essais cliniques et d'une surveillance post-commercialisation déclarée en Suède. Cependant, il existe une abondance de données sur les effets secondaires de la vaccination contre la grippe saisonnière. De plus, nous disposons de données tirées d'essais cliniques sur d'autres vaccins antigrippaux contenant l'adjuvant AS03 (vaccin anti-H5N1 de GSK – Prepandrix<sup>MC</sup>) ou l'adjuvant MF59, un autre adjuvant huile dans l'eau utilisé dans les vaccins contre la grippe saisonnière et homologué dans de nombreux pays (Fluad®, Novartis).

### **11.1 Vaccins contenant l'adjuvant AS03**

Des essais cliniques chez plus de 41 000 sujets ayant reçu un vaccin contenant l'adjuvant AS03 (vaccins anti-H5N1, contre la grippe saisonnière, anti-paludique et anti-pH1N1) sont soit en cours, soit en voie d'achèvement; mais toutes les données qui en découlent n'ont pas encore été publiées. Un sommaire intégré sur l'innocuité de ce vaccin faisant état d'un suivi de six mois chez 15 400 de ces sujets donne à penser que la réactogénicité locale augmentait au cours de la

première semaine suivant l'administration du vaccin contenant l'AS03<sup>48</sup>. Les données publiées comprennent les résultats de l'administration d'un prototype de vaccin anti-grippal H5N1 avec l'adjuvant AS03 de GSK chez plus de 6 000 adultes en santé<sup>10-12,49,50</sup> ainsi que les résultats préliminaires de quatre essais cliniques portant sur le vaccin anti-pH1N1 de GSK<sup>12,18-20,51</sup>.

## **11.2 Vaccins contre la grippe H5N1 avec l'adjuvant de GSK**

### **11.2.1 Adultes**

Les sujets qui ont reçu le vaccin anti-H5N1 avec l'adjuvant AS03 de GSK ont généralement fait preuve de tolérance à son endroit. La douleur au point d'injection était significativement plus fréquente chez les sujets ayant reçu le vaccin anti-H5N1 contenant l'adjuvant (50 % à 96 %) que chez les sujets ayant reçu ce même vaccin sans adjuvant (38 % à 68 %)<sup>11</sup> ou le vaccin contre la grippe saisonnière (27 % à 65 %)<sup>49</sup>. Cette réaction était prévisible, étant donné que l'adjuvant améliore l'immunogénicité en stimulant la réponse inflammatoire. La douleur était plus fréquente chez les sujets de 18 à 60 ans que chez les sujets de plus de 60 ans. Dans ces deux groupes d'âge, la douleur était moins fréquente après l'administration de la seconde dose<sup>49</sup>. D'autres réactions locales, notamment une rougeur, une induration, une enflure et une ecchymose, étaient plus fréquentes chez les sujets ayant reçu le vaccin anti-H5N1 contenant l'adjuvant AS03 que chez les sujets ayant reçu ce même vaccin sans adjuvant, le vaccin contre la grippe saisonnière ou le placebo, mais ces différences n'étaient pas toutes statistiquement significatives<sup>50</sup>. La plupart des symptômes locaux variaient de légers à modérés; ils ont disparu ou diminué d'intensité dans les 48 heures suivant l'administration du vaccin.

Les symptômes généraux les plus souvent signalés après l'administration du vaccin anti-H5N1 contenant l'adjuvant AS03 étaient : fatigue (20 % à 41 %), myalgie (23 % à 40 %), céphalée (20 % à 35 %) et arthralgie (12 % à 19 %). Tous ces symptômes étaient plus fréquents chez les sujets ayant reçu le vaccin contenant l'adjuvant que chez les sujets ayant reçu le vaccin contre la grippe saisonnière, et moins fréquents chez les vaccinés de plus de 60 ans. De 2 % à 9 % des sujets ayant reçu le vaccin anti-H5N1 contenant l'adjuvant AS03 ont présenté de la fièvre et environ 1 %, des ganglions lymphatiques locaux enflés et/ou douloureux<sup>49</sup>. Les effets secondaires rares observés chez moins de 1 % des vaccinés comprennent : insomnie, paresthésie, somnolence, étourdissements, symptômes gastro-intestinaux, prurit et éruption cutanée<sup>52</sup>.

### **11.2.2 Enfants**

Il existe des données d'une étude effectuée chez 388 enfants de 3 à 9 ans qui ont reçu le vaccin anti-H5N1 de GSK<sup>12,18,52</sup>. On a généralement observé une plus grande fréquence de symptômes locaux et généraux chez les sujets qui avaient reçu le vaccin avec adjuvant, comparativement aux sujets témoins qui avaient reçu un vaccin contre la grippe saisonnière sans adjuvant. Les taux étaient plus élevés pour la plupart des symptômes à la suite d'une dose entière de vaccin. À la suite d'une demi-dose de vaccin, les effets secondaires les plus courants étaient : douleur (49 %-68 %, avec adjuvant c. 29 %-58 %, sans adjuvant), enflure (12 %-14 %, avec adjuvant c.

3 %-19 %, sans adjuvant), induration (10 %-12 %, avec adjuvant c. 3 %-22 %, sans adjuvant) et rougeur (11 %-13 %, avec adjuvant c. 6 %-17 %, sans adjuvant)<sup>18</sup>. Une fièvre de plus de 39 °C a été notée chez 4 % des enfants de 3 à 5 ans qui ont reçu le vaccin avec adjuvant (0 % dans le groupe sans adjuvant), mais chez aucun des enfants de 6 à 9 ans (6 % dans le groupe sans adjuvant). Les autres effets secondaires généraux signalés chez les enfants de 3 à 5 ans comprennent : somnolence (8 % c. 3 %), irritabilité (8 % c. 3 %) et perte d'appétit (7 % c. 3 %) pour les vaccins avec adjuvant et sans adjuvant, respectivement. D'autres effets généraux observés chez les enfants âgés de 6 à 9 ans étaient la céphalée, la myalgie et l'arthralgie, mais les taux de ces effets n'étaient pas significativement différents de ceux des enfants qui avaient reçu le vaccin pour témoins sans adjuvant<sup>12</sup>. Il n'existe pas de données sur la réactogénicité pour les enfants âgés de moins de 3 ans.

### **11.3 Vaccins anti-pH1N1 de GSK**

#### **11.3.1 Adultes**

Nous disposons de données sur des effets secondaires grâce à deux petits essais cliniques chez des adultes âgés de 18 à 60 ans<sup>12,18</sup>. Le premier essai (qui comprenait 63 sujets qui ont reçu un vaccin anti-pH1N1 de 5,25 µg de HA avec adjuvant et 66 autres, un vaccin anti-pH1N1 de 21 µg de HA sans adjuvant) a permis de constater que l'incidence des effets locaux et généraux à la suite d'une dose était très similaire à celle observée pour les vaccins anti-H5N1 de GSK. Le second essai portait sur 124 adultes qui ont reçu un vaccin anti-pH1N1 contenant ou non un adjuvant, la teneur en antigènes se trouvant dans le vaccin commercial canadien (3,75 µg et 15 µg respectivement)<sup>18</sup>. Le Tableau 2 indique les résultats préliminaires de la réactogénicité se dégageant de cette étude. Dans les deux études en question, des symptômes locaux et généraux ont été signalés plus fréquemment chez les sujets ayant reçu le vaccin avec adjuvant, comparativement au vaccin sans adjuvant. La quasi-totalité des symptômes variaient de légers à modérés. Des observations similaires en matière d'innocuité ont été formulées récemment dans une autre étude portant sur le vaccin fabriqué au Canada<sup>47</sup>.

**Tableau 2 : Fréquence des symptômes à la suite d'une seule dose de vaccin anti-pH1N1 de 3,75 µg de HA + l'adjuvant AS03 contre une seule dose de vaccin de 15 µg sans adjuvant<sup>18</sup>**

Symptôme	Vaccin avec adjuvant (n=62) (%)	Vaccin sans adjuvant (n=62) (%)
Douleur	90,3	37,1
Rougeur	1,6	0,0
Enflure	6,5	0,0
Fatigue	32,3	25,8
Céphalée (mal de tête)	14,3	7,6
Arthralgie (douleur articulaire)	11,3	4,8
Myalgie (douleur musculaire)	33,9	8,1
Tremblement	8,1	3,2
Transpiration	9,7	8,1
Fièvre	0,0	0,0

Une troisième étude<sup>19</sup> vise à évaluer l'utilisation d'un vaccin anti-pH1N1 de 3,75 µg de HA avec adjuvant chez 240 sujets âgés de 18 à 85 ans, dont la moitié ont plus de 60 ans. Les résultats préliminaires découlant d'une analyse effectuée 21 jours après la première dose indiquent que la tolérance de ce vaccin est similaire à celle du vaccin anti-H5N1. Des effets secondaires locaux telles que la douleur, la rougeur et l'enflure ont été observés au point d'injection, mais aucun effet grave n'a été déclaré jusqu'à ce jour. Des effets généraux, telles qu'une fièvre minime, la céphalée et une douleur musculaire, ont également été observés; ces effets étaient conformes à ceux associés aux vaccins sans adjuvant de GSK couramment utilisés contre la grippe saisonnière, ou légèrement plus fréquents.

### **11.3.2 Enfants**

Les résultats préliminaires nous sont parvenus d'un premier essai pédiatrique<sup>20</sup> visant à évaluer l'utilisation du vaccin anti-pH1N1 avec adjuvant de GSK chez 200 enfants âgés de 6 à 36 mois, à

qui on a administré des demi-doses de vaccin (1,9 µg d'antigène et une demi-dose de l'adjuvant AS03). Une première analyse portant sur 51 enfants permet de conclure que la tolérance de ce vaccin est similaire à celle observée dans le programme d'essai clinique anti-H5N1. Il n'existe pas de données sur l'innocuité associée à l'utilisation du vaccin sans adjuvant de GSK auprès des enfants, mais le profil devrait être similaire à celui du vaccin saisonnier.

### **11.3.3 Résultats post-commercialisation**

Nous disposons actuellement de résultats post-commercialisation en provenance de la Suède concernant Pandemrix<sup>MC</sup>, le vaccin anti-H1N1 avec adjuvant de GSK fabriqué en Europe<sup>53</sup>. En date du 29 octobre, environ 1,4 million de doses avaient été distribués dans ce pays. Les travailleurs de la santé ont fait parvenir près de 200 rapports sur des effets secondaires associés à ce vaccin. La plupart de ces effets étaient prévus : rougeur, douleur notamment au point d'injection, et symptômes grippaux tels que fièvre, tremblements, fatigue, céphalée, malaise et douleurs corporelles continues. On a signalé un nombre moindre des symptômes suivants : nausée, vomissement, douleur à l'estomac, étourdissement, éruption cutanée et insomnie. Près de 20 rapports ont signalé des effets jugés « graves » ayant une association causale avec la vaccination; il s'agissait surtout de réactions allergiques, notamment la réaction anaphylactique, l'œdème de Quincke et l'urticaire. En plus de ces symptômes, on a signalé les suivants : la paresthésie (trois cas), la paralysie faciale, des troubles de la sensibilité, l'hypertension et des absences épileptiques (un cas de chacune).

Cinq rapports ont fait état de décès ayant une association temporelle avec la vaccination; il s'agissait toutes de personnes atteintes d'une maladie chronique connue. Si des enquêtes sont toujours en cours relativement à tous ces cas, aucune donnée connue n'appuie un lien causal avec la vaccination dans une situation ou l'autre. En moyenne, de 200 à 300 décès surviennent en Suède quotidiennement. Plus de 450 rapports de consommateurs ont également été soumis à l'autorité pertinente, et 90 % d'entre eux ont fait état d'effets secondaires bénins, prévus et connus. Selon l'agence des produits médicaux de la Suède, le profil des effets secondaires associés aux médicaments ne s'écarte pas des résultats observés dans les essais cliniques; une raison précise justifie toutefois l'examen de rapports sur des réactions allergiques.

### **11.4 Vaccins anti-grippaux avec l'adjuvant MF59**

Un autre adjuvant huile dans l'eau appelé MF59 est utilisé dans Fludax<sup>®</sup>, un vaccin contre la grippe saisonnière mis au point par Novartis et homologué à des fins d'utilisation chez les personnes de 65 ans et plus dans l'Union européenne depuis 1997. Même si sa formulation ne peut se comparer directement à celle des vaccins avec AS03, Fludax<sup>®</sup> a fait l'objet d'essais chez plus de 26 000 sujets et a été utilisé chez plus de 40 millions de personnes. Exception faite d'une légère augmentation de l'immunogénicité locale, ce produit n'a pas été associé à des risques en matière d'innocuité<sup>54</sup>. De plus, un récent essai randomisé portant sur des vaccins antigrippaux avec l'adjuvant MF59 et sans cet adjuvant chez 269 enfants de 6 à 35 mois<sup>22</sup> a montré que le vaccin avec adjuvant était bien toléré; il présentait une réactogénicité locale légèrement plus forte que le vaccin sans adjuvant, mais une réactogénicité générale semblable à ce dernier.

## 11.5 Autres considérations

Le vaccin antigrippal ne peut causer la grippe, car il ne renferme pas de virus vivant.

Les réactions allergiques au vaccin antigrippal sont une conséquence rare d'une hypersensibilité à certaines composantes du vaccin, par exemple les protéines d'œufs résiduelles, qui sont présentes en infimes quantités.

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) a été observé chez des adultes en association avec le vaccin contre la grippe porcine de 1976 et les données recueillies confirment l'existence d'une relation causale entre le vaccin et le SGB durant cette saison<sup>55</sup>. Dans le cadre d'un examen des études menées depuis 1976, l'United States Institute of Medicine a conclu que les données en main ne permettaient pas d'accepter ou de rejeter la relation causale entre le SGB chez les adultes et le vaccin antigrippal administré après l'instauration du programme de vaccination contre la grippe porcine en 1976<sup>56</sup>.

Au Canada, le taux de fond du SGB, toutes causes confondues, était estimé à 2,02 par 100 000 années-personnes en Ontario et à 2,30 par 100 000 années-personnes au Québec<sup>57</sup>. Divers agents infectieux, dont le virus de la grippe, ont été associés au SGB<sup>58,59</sup>. Selon une étude canadienne portant sur une série de cas auto-appariés en Ontario de 1992 à 2004, le risque relatif estimé d'hospitalisation due au SGB dans la période de 2 à 7 semaines après la vaccination antigrippale, comparativement à la période de 20 à 43 semaines après la vaccination antigrippale, était de 1,45 (IC à 95 % 1,05 à 1,99,  $p = 0,02$ )<sup>60</sup>. Cette étude porte à croire que le risque absolu de SGB durant la période suivant la vaccination est d'environ 1 cas pour 1 million de sujets vaccinés en excès du taux de fond du SGB. Par contre, deux analyses récentes portant sur des séries de cas auto-contrôlées tirées de la base de données du UK General Practice Research n'ont pas indiqué d'augmentation du risque de SGB après la vaccination antigrippale<sup>61,62</sup>.

Il est important de noter que les recherches décrites ci-dessus portant sur le SGB ont trait aux vaccins contre la grippe saisonnière sans adjuvant. Il n'est pas possible d'affirmer à quel point ces résultats peuvent également s'appliquer au vaccin anti-pH1N1 avec adjuvant.

Tant la préparation avec adjuvant que celle sans adjuvant du vaccin anti-pH1N1 contient d'infimes quantités de thimérosal, utilisé comme agent de conservation<sup>63</sup>. De vastes études de cohortes portant sur des bases de données sur la santé ont montré qu'il n'existe aucune association entre l'administration durant l'enfance de vaccins contenant du thimérosal et des effets neurodéveloppementaux, notamment les troubles du spectre autistique<sup>64</sup>. Des études semblables à grande échelle n'ont pas porté précisément sur la question de l'exposition prénatale à des vaccins contenant du thimérosal; toutefois, de tels vaccins ont été utilisés depuis des années chez les femmes enceintes, sans que l'on ait observé d'effets secondaires.

L'utilisation d'un adjuvant dans la formulation d'un vaccin stimule la réponse immunitaire et/ou réduit la dose d'antigène nécessaire à l'obtention d'une réponse donnée. En théorie, il est

possible que l'altération de la réponse inflammatoire associée à l'utilisation d'adjuvants comme l'AS03 produise quelques effets secondaires à médiation immunologique. De tels effets pourraient également être causés par une infection naturelle ou par l'antigène du vaccin sans adjuvant. Peu importe l'événement déclencheur théorique, on s'attend à ce que les effets soient rares, et il est possible qu'ils ne touchent que des personnes ayant des prédispositions génétiques ou atteintes d'une affection sous-jacente ou comorbide en particulier. Seule une analyse post-commercialisation attentive permet de repérer de tels effets.

## 12.0 CONTRE-INDICATIONS

Le vaccin antigrippal ne devrait pas être administré à des sujets qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique à l'une ou l'autre des composantes du vaccin. En outre, les sujets dont on sait qu'ils souffrent d'hypersensibilité aux œufs médiée par les IgE (qui se manifeste par de l'urticaire, une enflure de la bouche et de la gorge, une gêne respiratoire, une hypotension ou un état de choc) ne devraient pas recevoir le vaccin antigrippal de façon systématique. Les individus allergiques aux œufs qui sont à risque de complications liées à la grippe devraient être évalués par un spécialiste des allergies, car la vaccination pourrait être possible après une évaluation attentive, des tests cutanés et un test de provocation ou une désensibilisation progressive. Si une telle évaluation n'est pas possible, le risque de réaction allergique au vaccin doit être soupesé par rapport au risque posé par la grippe. Les recommandations du *Guide canadien d'immunisation* s'appliquant aux personnes ayant une hypersensibilité connue aux œufs sont affichées à l'adresse <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p02-04-fra.php>. On examine la possibilité de modifier les protocoles d'immunisation des personnes allergiques aux œufs à la lumière des avantages et des risques de l'administration du vaccin anti-pH1N1 (voir [http://www.csaci.ca/include/files/CSACI\\_H1N1\\_Statement.pdf](http://www.csaci.ca/include/files/CSACI_H1N1_Statement.pdf)). Les lignes directrices seront mises à jour au fur et à mesure que de nouvelles données nous parviendront.

Comme les bouchons de caoutchouc des flacons contenant le vaccin anti-pH1N1 de GSK ne renferment pas de latex, l'allergie au latex n'est pas une contre-indication à l'administration de ce vaccin.

## 13.0 PRÉCAUTIONS

En général, les patients atteints d'une maladie fébrile aiguë grave ne devraient pas être vaccinés tant que leurs symptômes ne sont pas atténués. Ceux qui souffrent d'une maladie fébrile bénigne (p. ex., une infection bénigne des voies respiratoires supérieures) peuvent recevoir le vaccin. On ne devrait pas perdre l'occasion d'immuniser une personne par le report injustifié de la vaccination.

Il semble prudent pour le moment d'éviter de vacciner contre la grippe les sujets qui ont déjà présenté un SGB dans les 8 semaines suivant une vaccination antigrippale antérieure.

Bien que le vaccin contre la grippe puisse inhiber la clairance de la warfarine et de la théophylline, les études cliniques n'ont pas montré l'existence d'un quelconque effet secondaire attribuable à ces médicaments chez les personnes qui reçoivent le vaccin.

Le traitement au bêtabloquant n'est pas une contre-indication à la vaccination antigrippale. Les sujets allergiques à des substances qui n'entrent pas dans la composition du vaccin ne présentent pas de risque accru d'allergie au vaccin contre la grippe.

Aucune donnée n'indique que le syndrome oculorespiratoire (SOR) serait une source de préoccupations après l'administration du vaccin anti-pH1N1. Par conséquent, les personnes atteintes de SOR après l'administration d'un vaccin contre la grippe saisonnière peuvent recevoir le vaccin anti-pH1N1, sauf si le sujet a été hospitalisé en raison d'un SOR grave.

Comme pour tous les vaccins injectables, une supervision et un traitement médicaux appropriés devraient toujours être à la portée, advenant de rares cas de réaction anaphylactique consécutive à une vaccination.

## 14.0 ADMINISTRATION SIMULTANÉE D'AUTRES VACCINS

L'administration simultanée (mais dans l'autre bras) d'une dose de vaccin anti-pH1N1 de GSK et de Fluarix®, le vaccin annuel contre la grippe saisonnière, produit une réponse immunologique vigoureuse aux deux vaccins chez les adultes plus âgés<sup>65</sup>. Dans l'étude européenne en question, effectuée auprès de 168 adultes de plus de 60 ans, 89,3 % des sujets ayant reçu les deux vaccins de façon simultanée ont affiché une réponse au vaccin anti-pH1N1 qui était supérieure au niveau de séroprotection de 1:40. Les réponses immunitaires au vaccin saisonnier ont dépassé le seuil réglementaire pour l'enregistrement du vaccin saisonnier annuel (une séroprotection de 69,0 %, de 78,6 % et de 100 % pour les composantes H1N1, H3N2 et B respectivement). La tolérance de ces vaccins correspondait à celle observée dans les essais sur le H5N1 et le pH1N1 effectués jusqu'à maintenant. Ces résultats coïncident avec ceux d'une étude antérieure où des données préliminaires chez un petit nombre de personnes ayant reçu un vaccin anti-pH1N1 sans adjuvant en même temps que le vaccin contre la grippe saisonnière indiquent que l'administration simultanée produit une réponse immunologique acceptable au vaccin anti-pH1N1<sup>17</sup>.

Le vaccin contre la grippe pandémique peut être administré en même temps (mais dans un autre membre) que le vaccin contre la grippe saisonnière ou d'autres vaccins. S'ils ne sont pas administrés en même temps, il n'y a pas de délai minimal requis entre l'administration du vaccin anti-pH1N1 et d'autres vaccins. Si le vaccin anti-pH1N1 est administré en même temps que d'autres vaccins, ces derniers ne doivent pas être administrés dans le même bras que le vaccin anti-pH1N1, en raison de la fréquence plus élevée de réactions locales au vaccin anti-pH1N1 avec adjuvant. Une administration simultanée peut présenter des avantages logistiques dans certaines situations, mais il serait alors plus difficile d'attribuer des effets secondaires à l'un ou l'autre vaccin.

## 15.0 ENTREPOSAGE ET ADMINISTRATION

Le vaccin contre la grippe doit être entreposé entre +2 °C et +8 °C et ne doit pas être congelé.

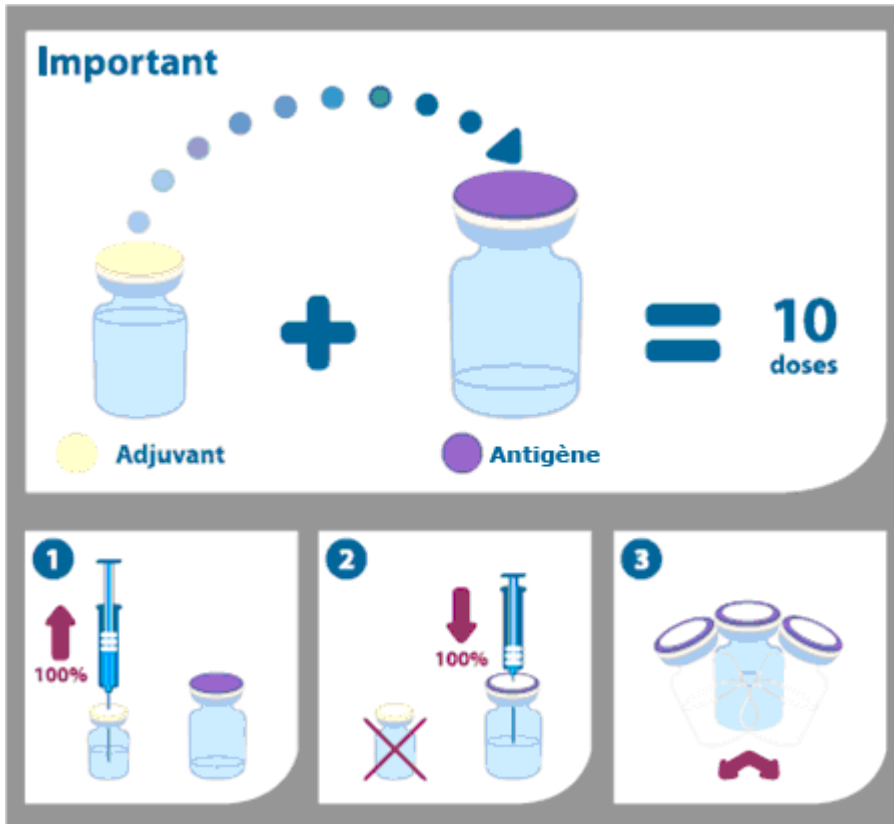
Le vaccin **anti-H1N1 Arepanrix<sup>MC</sup>** est offert en deux flacons : un flacon multidose contenant des antigènes (en suspension) et un second flacon multidose contenant un adjuvant (émulsion). La suspension d'antigènes est une suspension translucide ou blanchâtre qui peut se sédimenter légèrement. L'émulsion est un liquide blanchâtre homogène.

Mélanger les deux composantes avant de les administrer. Retirer le contenu entier de l'émulsion de l'adjuvant et l'ajouter à la suspension d'antigènes, puis mélanger.

### **Instructions pour le mélange et l'administration du vaccin (voir le pictogramme ci-après) :**

1. Avant de mélanger les deux composantes, amener le flacon à la température ambiante, puis agiter l'émulsion et la suspension et inspecter visuellement le produit pour y détecter tout aspect anormal.
2. Le vaccin est mélangé en prélevant à l'aide d'une seringue la totalité du contenu du flacon d'émulsion et en l'ajoutant au contenu du flacon de suspension.
3. Après addition de l'émulsion à la suspension, le mélange doit être bien agité. Une fois mélangé, le vaccin est une émulsion blanchâtre. En cas d'autres modifications, jeter le vaccin.
4. Le volume du vaccin anti-H1N1 Arepanrix<sup>MC</sup> (5 ml) après mélange correspond à 10 doses de vaccin.
5. Le flacon doit être agité avant chaque administration.
6. Chaque dose de vaccin doit être prélevée avec une seringue pour injection. Permettre au vaccin d'atteindre la température ambiante avant utilisation.
7. L'aiguille utilisée pour le prélèvement doit être remplacée par une aiguille adaptée à l'injection intramusculaire.

Une fois mélangé, le vaccin devrait être utilisé dans les 24 heures. S'il est recommandé de maintenir le produit mélangé entre 2 °C et 8 °C, il peut se garder à la température ambiante durant cette période, au besoin. Toutefois, si le produit est réfrigéré, le ramener à la température ambiante avant de le prélever. Sa stabilité chimique et physique d'usage a été démontrée pour une période de 24 heures à une température de 30 °C. Tout déchet ou produit non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.



Le vaccin monovalent contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009 (sans adjuvant) est emballé dans des flacons multidoses de 10 doses chacun. Il se présente comme une suspension opalescente translucide ou blanchâtre qui peut se sédimer légèrement. L'examiner attentivement pour déceler une décoloration avant de l'administrer et, le cas échéant, le jeter au rebut. Mélanger vigoureusement le flacon avant d'en retirer une dose. Appliquer un procédé d'aseptisation approprié pour chaque retrait de vaccin et entreposer à nouveau le flacon selon les directives en usage. Une fois le flacon multidose reçu, le jeter au rebut après 28 jours.

## 16.0 PRIORITÉS EN MATIÈRE DE RECHERCHE ET D'ÉVALUATION

Comme le vaccin contre la grippe pandémique doit être en main le plus tôt possible, nous ne disposons pas de toutes les données des études cliniques en cours. De plus, des études additionnelles sont nécessaires pour répondre aux questions qui n'ont pas été traitées dans les premières études sur l'immunogénicité et l'innocuité effectuées par le fabricant. Il faudra également effectuer une surveillance d'envergure concernant l'innocuité et l'efficacité du vaccin, en raison de la portée du programme de vaccination pandémique.

Nombre d'autres questions doivent être considérées, notamment les suivantes :

- une détermination plus complète des avantages et inconvénients relatifs aux formulations avec et sans adjuvant dans les différents groupes d'âge;

- des études sur les deux formulations dans des populations particulières, tels que les peuples autochtones, les personnes souffrant d'un mauvais état de santé chronique et les femmes enceintes;
- la protection relative offerte par le vaccin avec adjuvant comparativement à la préparation sans adjuvant contre les souches dérivées du virus pH1N1;
- la durée de l'immunité obtenue par la vaccination, après une et deux doses en fonction des divers groupes d'âge;
- l'efficacité de la vaccination pendant la grossesse pour la protection des nouveau-nés;
- l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin avec adjuvant chez les nourrissons de moins de 6 mois;
- l'immunogénicité suivant l'administration concomitante du vaccin anti-pH1N1 et du vaccin contre la grippe saisonnière.

Des plans détaillés de pharmacovigilance visant l'innocuité du vaccin ont été élaborés par l'Agence de la santé publique du Canada, en collaboration avec les provinces/territoires. De plus, un organisme récemment financé, le Réseau de recherche sur la grippe ASPC-Instituts de recherche en santé du Canada (RRGAI), comprenant plus de 200 collaborateurs canadiens, appuie des aspects clés de la recherche et de l'évaluation visant les vaccins pandémiques. Voici les cinq thèmes du RRGAI : essais rapides, évaluation approfondie de l'innocuité, efficacité du vaccin, mesure du besoin en vaccin et amélioration de la mise en œuvre du programme.

## 17.0 RÉFÉRENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza A (H1N1) infection in two children – Californie du Sud, mars-avril 2009. *MMWR* 2009; 58:400-2.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection – Mexique, mars-avril 2009. *MMWR* 2009; 58:467-70.
3. Agence de la santé publique du Canada. Rapport hebdomadaire Surveillance de l'influenza 5 juillet-11 juillet 2009 (Semaine 27). Voir : [http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/08-09/w27\\_09/pdf/fw2009-27-fra.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/08-09/w27_09/pdf/fw2009-27-fra.pdf)
4. Agence de la santé publique du Canada. Rapport hebdomadaire Surveillance de l'influenza Semaine 43 (25-31 octobre 2009). Voir : [http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/09-10/w43\\_09/index-fra.php](http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/09-10/w43_09/index-fra.php)
5. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Interim Risk Assessment – Pandemic H1N1 2009. 25 septembre 2009 Voir : [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/0908\\_Influenza\\_AH1N1\\_Risk\\_Assessment.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/0908_Influenza_AH1N1_Risk_Assessment.pdf)
6. Agence de la santé publique du Canada. Données de surveillance non publiées.
7. Presanis AM, Lipsitch M, De Angelis D *et al.* The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States. Avril-juillet 2009. *PLoS Currents Influenza* 25 septembre 2009 (révisé le 2 octobre 2009): RRN1042. Voir : <http://knol.google.com/k/anne-m-presanis/the-severity-of-pandemic-h1n1-influenza/agr0htar1u6r/16#>
8. Centers for Disease Control and Prevention. Réunion du 29 juillet 2009 de l'ACIP. Fiore A. Novel influenza A (H1N1) Epidemiology update. Voir : <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/ACIP/downloads/mtg-slides-jul09-flu/02-Flu-Fiore.pdf>
9. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA *et al.* H1N1 2009 influenza virus infection in pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374:451-8.
10. Leroux-Roels G. Prepandemic H5N1 influenza vaccine adjuvanted with AS03: a review of the pre-clinical and clinical data. *Expert Opin Biol Ther.* Août 2009;9(8):1057-71.
11. Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T *et al.* Antigen sparing and cross-reactivity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:580-9.
12. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Pandemrix. Voir : <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pandemrix/Pandemrix-H-832-PU-17-AR.pdf>

13. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF *et al.* Response after one dose of a monovalent 2009 Influenza A (H1N1) Vaccine – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2009; 361 (affiché à [nejm.org](http://nejm.org) le 10 septembre 2009).
14. Clark TW, Pareek M, Hoschler K *et al.* Trial of Influenza A (H1N1) 2009 monovalent MF59-adjuvanted vaccine – preliminary report *N Engl J Med* 2009; 361 (affiché à [nejm.org](http://nejm.org) le 10 septembre 2009).
15. US Department of Health and Human Services. Early results from clinical trials of 2009 H1N1 influenza vaccines in healthy adults. *HHS News*. 11 septembre 2009. Voir : <http://www3.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2009/H1N1TrialsResults.htm>
16. Sanofi Pasteur. Sanofi Pasteur announces results of US clinical trials in adults following one dose of influenza A (H1N1) vaccine. Comm. de presse 14 oct. 2009. Voir : [http://www.sanofipasteur.com/sanofi-pasteur2/sp-media/SP\\_CORP/EN/54/947/H1N1\\_US TRIAL RESULTS 011009 ENG.pdf?siteCode=SP\\_CORP](http://www.sanofipasteur.com/sanofi-pasteur2/sp-media/SP_CORP/EN/54/947/H1N1_US_TRIAL_RESULTS_011009_ENG.pdf?siteCode=SP_CORP)
17. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health. Early results: NIAID trial supports co-administration of 2009 H1N1 influenza vaccine and seasonal influenza vaccine. Bulletin du 9 octobre 2009. Voir : <http://www3.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2009/H1N1plusSeasonalVax.htm>
18. GlaxoSmithKline Canada. Arepanrix<sup>MC</sup> H1N1 - Vaccin contre la grippe pandémique (H1N1) contenant l'adjuvant AS03. Feuillet de renseignements sur le produit, 2009. Voir : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/legislation/interimorders-arretesurgence/prodinfo-vaccin-fra.php>
19. GlaxoSmithKline. Pandemic 2009 influenza update: Pandemrix™ data in an elderly population. Comm. de presse, 27 oct. 2009. Voir : [http://www.gsk.com/media/pressreleases/2009/2009\\_pressrelease\\_10119.htm](http://www.gsk.com/media/pressreleases/2009/2009_pressrelease_10119.htm)
20. GlaxoSmithKline. Pandemic (H1N1) 2009 Influenza Update: Experience of GSK's H1N1 adjuvanted vaccine, Pandemrix™, and preliminary paediatric results. Comm. de presse 23 oct. 2009. Voir : [http://www.gsk.com/media/pressreleases/2009/2009\\_pressrelease\\_10116.htm](http://www.gsk.com/media/pressreleases/2009/2009_pressrelease_10116.htm)
21. Jefferson T, Rivetti A, Harnden A *et al.* Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 16 avril 2008, Numéro 2: CD004879.
22. Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A *et al.* Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(7):563-571.
23. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Updated results: in youngest children a second dose of 2009 H1N1 vaccine elicits robust immune response. Bulletin, 2 nov. 2009. Voir : <http://www3.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2009/interimpedsdata.htm>

24. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Initial results show pregnant women mount strong immune result to one dose of 2009 H1N1 flu vaccine. Comm. de presse, 2 nov. 2009.  
Voir : <http://www3.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2009/H1N1pregnantresults.htm>
25. Centers for Disease Control and Prevention. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection - Californie, avril-mai 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009. 22 mai; 58(19):536-41.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, juin 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 17 juil. 2009; 58(27):749-52.
27. Comité consultatif national de l'immunisation. « Déclaration sur le vaccin antigrippal trivalent inactivé (VTI) pour la saison 2009-2010 ». *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2009, vol. 35, (ACS 6). Voir : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/acs-dcc-6/index-fra.php>
28. Black SB, Shinefield HR, France EK *et al.* Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. *Amer J Perinatology* 2004;6:333-9.
29. Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Influenza-attributed hospitalization rates among pregnant women in Canada 1994-2000. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:622-9.
30. Tuyishime JD, De Wals P, Moutquin JM *et al.* Influenza-like illness during pregnancy: results from a study in the eastern townships, province of Quebec. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25:1020-5.
31. MacDonald NE, Riley LE, Steinhoff MC. Influenza immunization in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. *Obstet Gynecol* Août 2009;114(2 Pt 1):365-8.
32. Skowronski DM, De Serres G. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? *Vaccine*. 30 juillet 2009; 27(35):4754-70. Epub 16 avril 2009.
33. McNeil SA, Halperin B, MacDonald NE. Influenza in pregnancy: the case for prevention. *Adv Exp Med Biol* 2009; 634:161-83.
34. Mak TK, Mangtani P, Leese J *et al.* Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:42-52.
35. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF *et al.* Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1997; 148:1094-8.

36. Dodds L, McNeil SA, Fell SB *et al.* Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *JAMC.* 2007; 176:463-8.
37. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK *et al.* Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1705-12.
38. Zaman K, Roy E, Arifeen SE *et al.* Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *NEJM* 2008; 359:1-10.
39. Negri E, Colombo C, Giordano L *et al.* Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine* 2005; 23(22):2851-61.
40. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A *et al.* The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(2):97-106.
41. Hayward AC, Harling R, Wetten S *et al.* Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333(7581):1241.
42. Potter J, Stott DJ, Roberts MA *et al.* Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997; 175(1):1-6.
43. Pearson ML, Bridges CB Harper SA. Influenza vaccination of health-care personnel: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; 55(RR-2):1-16.
44. Carman WF, Elder AG Wallace LA *et al.* Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355(9198):93-7.
45. Wilde JA, McMillan JA Serwint J *et al.* Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA* 1999; 281(10):908-13.
46. Saxen H, Virtanen M. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(9):779-83.

47. GlaxoSmithKline Canada. Influenza A (H1N1) 2009 Pandemic Monovalent Vaccine (without Adjuvant). Feuille de renseignements sur le produit, 2009.  
Voir : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/legislation/interimorders-arretesurgence/index-fra.php>
48. Organisation mondiale de la santé. WHO virtual consultation on the safety of adjuvanted influenza vaccines (3 juin 2009). Voir : [http://www.who.int/vaccine\\_research/InfluenzaMeeting/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_research/InfluenzaMeeting/en/index.html)
49. Rumke HC, Bayas J, de Juanes J *et al.* Safety and reactogenicity profile of an adjuvanted H5N1 pandemic candidate vaccine in adults within a phase III safety trial. *Vaccine* 2008; 26:2378-2388.
50. Carter NJ, Plosker. Prepandemic influenza vaccine H5N1 (Split Virion, Inactivated, Adjuvanted) (Prepandrix™). A review of its use as an active immunization against influenza A subtype H5N1 virus. *Biodrugs* 2008; 22(5) 279-292.
51. GlaxoSmithKline. Pandemic (H1N1) 2009 influenza update: results from second clinical trial of GSK's H1N1 adjuvanted vaccine confirm immune response and tolerability. Comm. de presse, 16 oct. 2009.  
Voir : [http://www.gsk.com/media/pressreleases/2009/2009\\_pressrelease\\_10111.htm](http://www.gsk.com/media/pressreleases/2009/2009_pressrelease_10111.htm)
52. Agence européenne des médicaments. Pandemrix™ – summary of product characteristics.  
Voir : <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pandemrix/D-H1N1%20single%20PDFs/SPC/emea-spc-h832pu17en.pdf>
53. Lakemedelsverket. Sommaire des rapports sur des effets secondaires associés aux médicaments en Suède et mettant en cause Pandemrix. 29 oct. 2009.  
Voir : <http://www.lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER---2009/Summary-of-the-information-published-on-the-MPA-website-Oct-29-2009-regarding-adverse-drug-reaction-reports-in-Sweden-with-Pandemrix--the-influenza-A-H1N1-vaccine/>
54. Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K *et al.* MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: Integrated analysis from a large safety database. *Vaccine* 2009; 27(49):6959-65. Epub 12 sept. 2009.
55. Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT *et al.* An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barré syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. *Am J Epidemiol* 1984; 119(6):841-79.
56. Institute of Medicine. *Immunization Safety Review: Influenza Vaccines and Neurological Complications*. Washington, DC: Institute of Medicine of the National Academies; 2008.

57. McLean M, Duclos P, Jacob P *et al.* Incidence of Guillain-Barré syndrome in Ontario and Quebec, 1983-1989, using hospital service databases. *Epidemiology* 1994; 5(4):443-8.
58. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005; 366(9497):1653-66.
59. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R *et al.* Guillain-Barré syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2009; 48:48-56.
60. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J *et al.* Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med* 2006; 166(20):2217-21.
61. Stowe J, Andrew N, Wise L, Miller E. 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. Epub 24 nov. 2008. Voir : <http://www.bmj.com/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=amjepid&resid=169/3/382>
62. Tam CC, O'Brien SJ, 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:e344.
63. Conseil consultatif national de l'immunisation. Thimerosal: updated statement. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, 2007;33(ACS-6):1-13.
64. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis* 2009; 48:456-61.
65. GlaxoSmithKline. Pandemic 2009 influenza update: Pandemrix™ data on co-administration with annual seasonal influenza vaccine (Fluarix®). Comm. de presse, 9 nov. 2009. Voir : [http://www.gsk.com/media/pressreleases/2009/2009\\_pressrelease\\_10127.htm](http://www.gsk.com/media/pressreleases/2009/2009_pressrelease_10127.htm)

**ANNEXE : Schéma de classement de la méthodologie des études individuelles – Conseil consultatif national de l’immunisation**

I	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs randomisés.
II-1	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs sans randomisation.
II-2	Données probantes provenant d'études analytiques de cohortes ou de cas-témoins, de préférence de plus d'un centre ou groupe de recherche utilisant des indicateurs cliniques de résultats de l'efficacité d'un vaccin.
II-3	Données probantes provenant de multiples études de séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires obtenus dans un contexte non contrôlé (comme les résultats de l'introduction de la pénicilline dans les années 1940) pourraient aussi être considérés comme faisant partie de ce type de données probantes.
III	Opinions d'experts reconnus se basant sur des expériences cliniques, des études descriptives et des études de cas ou des rapports de comités d'experts.