Relevé des maladies transmissibles au Canada

RMTC

Octobre 2011 • Volume 37 • DCC-5
ISSN 1188-4169

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

Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011–2012

Préambule

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation et à certains agents prophylactiques dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans le présent document reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu du ou des dépliants pertinents sur le produit. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit ou des dépliants établis par les fabricants du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie du produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de la santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment de déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

Remarque IMPORTANTE au sujet des lignes directrices concernant les antiviraux :
Les recommandations concernant les antiviraux ne relèvent plus du CCNI. Des lignes directrices sur l'utilisation des médicaments antiviraux destinées aux praticiens ont été élaborées par l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada (AMMI Canada); elles peuvent être consultées à l'adresse : http://www.ammi.ca/pdf/UseOfAntiviralDrugs.pdf.

† **Membres :** Dre J. Langley (présidente), Dre B. Warshawsky (vice-présidente), Dr C. Cooper, Dre N. Crowcroft, Mme A. Hanrahan, Dre B. Henry, Dre D Kumar, Dre S. McNeil, Dre C. Quach-Thanh, Dre B. Seifert, Dre D. Skowronski, Dr. W. Vaudry, Dr R. Warrington

Représentants de liaison : Dr J. Brophy (Asson ciation canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), Dr A. Mawle (U.S. Centers for Disease Control and Prevention), Dr H. Morrison (Conseil des médecins hygiénistes en chef), Dre S. Pelletier (Association pour la prévention des infections à l'hôpital et dans la communauté), Dr A. Opavsky (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada), Mme K. Pielak (Coalition canadienne des infirmières et infirmiers pour l'immunisation), Dr P. Plourde (Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages), Dre S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada), Dre M. Salvadori (Société canadienne de pédiatrie), Dre V. Senikas (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), Dre N. Sicard (Association canadienne de santé publique)

Représentants d'office : Lcol (Dr) James Anderson (ministère de la Défense nationale), Dre Ezzat Farzad (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits – Bureau de la médecine communautaire, Santé Canada), Dre A. Klein (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques), Dre J. Laroche (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Dre B. Law (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses,) Mme D. Poulin (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Dr M. Tepper (ministère de la Défense nationale),

Membres du Groupe de travail sur l'influenza : Dr P. Van Buynder, Dre B. Cholin, Dr G. DeSerres, Dr I. Gemmill, Dr S. Halperin.

I. Introduction

I.1 Aperçu et résumé des changements

La présente déclaration a pour objet d'examiner les recommandations du CCNI concernant l'immunisation au moyen du vaccin contre l'influenza saisonnière pour la saison 2011-2012 en tenant compte des données actuellement disponibles.

Le vaccin trivalent contre l'influenza saisonnière de 2011-2012 contient les trois mêmes composants que celui de la saison 2010-2011, soit un virus analogue à A/California/7/2009 (H1N1), un virus analogue à A/Perth/16/2009 (H3N2) et un virus analogue à B/Brisbane/60/2008 (lignée B Victoria).

La déclaration pour 2011-2012 présente les données épidémiologiques de la saison grippale de 2010-2011 mises à jour ainsi que des renseignements sur les 8 vaccins antigrippaux approuvés, y compris les produits récemment homologués que sont Intanza®, FluMist®, Fluad® et Fluzone®. Un nouveau tableau résume les caractéristiques de chacun de ces vaccins. La déclaration donne tous les renseignements requis à ce sujet, y compris des recommandations pour les sujets immunodéprimés ou souffrant d'une maladie chronique.

Selon les données démontrant l'obtention d'une réponse immunitaire modérément supérieure sans augmentation de la réactogénicité, le CCNI recommande maintenant d'administrer la dose complète du vaccin antigrippal aux enfants âgés de 6 à 35 mois.

Les programmes de vaccination devraient cibler les personnes qui présentent un risque élevé de complications liées à l'influenza, celles qui pourraient leur transmettre la maladie et celles qui fournissent des services communautaires essentiels. Les considérations spéciales figurant dans la déclaration de 2010-2011 ont été éliminées, car on ne croit plus qu'il existe un risque accru de pandémie au sein des groupes visés (y compris les enfants de 2 à 4 ans). Deux des groupes que le CCNI avait désignés comme devant faire l'objet d'une attention spéciale en 2010-2011 (les sujets atteints d'obésité morbide et les Autochtones) sont maintenant inscrits sur la liste des personnes à risque élevé devant recevoir chaque année le vaccin antigrippal.

Les conseils destinés aux personnes allergiques aux œufs constituent un autre changement majeur dans la déclaration. En effet, l'allergie aux œufs n'est plus considérée comme une contre-indication du vaccin trivalent contre l'influenza. Après une étude approfondie, le CCNI a conclu que les personnes allergiques aux œufs pouvaient recevoir le vaccin antigrippal VTI (vaccin trivalent inactivé contre l'influenza) sans avoir subi au préalable de test cutané, selon le résultat d'une évaluation du risque de réaction allergique grave, qui guidera le choix de la méthode de vaccination. La déclaration précise la démarche. Les données qui appuient cette recommandation pour le VVI (vaccin vivant inactivé contre l'influenza) ne sont pas disponibles présentement.

I.2 Contexte

Les virus de l'influenza A sont classés en sous-types d'après deux protéines de surface : l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). Trois sous-types d'hémagglutinine (H1, H2 et H3) et deux sous-types de neuraminidase (N1 et N2) ont été identifiés parmi les virus de l'influenza A qui ont causé une morbidité à grande échelle chez les humains. Depuis 1977, les sous-types de l'influenza A humaine H3N2 et H1N1 ont contribué à la morbidité grippale à divers degrés chaque année. L'immunité à l'égard des protéines H et N réduit le risque d'infection et atténue la gravité de la maladie en cas d'infection.

Depuis le milieu des années 1980, les virus grippaux de type B ont évolué en deux lignées antigéniques distinctes, représentées par les virus analogues à B/Yamagata/16/88 et ceux analogues à B/Victoria/2/87. Les virus appartenant aux lignées B/Yamagata de même que ceux de la lignée B/Victoria contribuent de façon plus ou moins importante à la survenue annuelle de l'influenza.

Le vaccin contre l'influenza est reformulé chaque année de façon à renfermer des quantités standard de la protéine H des souches de semence représentatives des deux sous-types du virus grippal humain A (H3N2 et H1N1) et d'une des deux lignées du virus B (Yamagata ou Victoria). Les anticorps sériques anti-H produits contre un sous-type de virus A ne devraient conférer qu'une protection légère ou aucune protection contre les souches appartenant à l'autre sous-type. Il faut effectuer des études plus détaillées pour déterminer si le vaccin peut induire une protection immunitaire contre l'ensemble des lignées B; cette protection peut dépendre de l'âge du sujet ou de son exposition antérieure aux antigènes des deux lignées B[1-5]. Avec le temps, il se produit une variation antigénique (dérive antigénique) des souches à l'intérieur d'un sous-type de l'influenza A ou d'une lignée B. Malgré cette dérive antigénique, une certaine protection croisée entre les souches appartenant au même sous-type A ou à la lignée B est probable, selon le degré de différence entre les souches. Étant donné que la dérive antigénique se produit habituellement dans un ou plusieurs composants du vaccin, on envisage une nouvelle formulation vaccinale chaque année.

Pour la saison 2011-2012 dans l'hémisphère Nord, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande que le vaccin trivalent contienne une souche analogue à A/California/7/2009(H1N1), une souche analogue à A/Perth/16/2009(H3N2) et des antigènes analogues à B/Brisbane/60/2008 (lignée Victoria)[6]. Les trois composants sont les mêmes que ceux inclus dans le vaccin antigrippal de la saison 2010-2011.

II. Méthodes

Les détails sur le processus d'élaboration des déclarations du CCNI fondé sur des données probantes figurent dans le document ***Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes – Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation*** (RMTC, janvier 2009), qui est accessible en ligne à l'adresse suivante : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/acs-1/index-fra.php.

Le Groupe de travail sur l'influenza (GTI) a examiné les recommandations sur la vaccination antigrippale annuelle soumises au CCNI et discuté de diverses questions concernant notamment le fardeau de la maladie et les populations cibles, l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins, les calendriers de vaccination et d'autres aspects de la stratégie globale d'immunisation. L'analyse épidémiologique de la saison 2010-2011 a été préparée par la Section de la surveillance de l'influenza de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC).

Le GTI s'est également penché sur les principales questions de l'examen documentaire sélectif touchant l'obésité, le statut d'Autochtone et le fait d'habiter une région éloignée qui sont vus comme étant des facteurs de risque de maladie grave liés à l'influenza, et sur la question de la vaccination des personnes allergiques aux œufs. La synthèse des connaissances a été effectuée par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) pour ce qui est des facteurs de risque et par l'ASPC, pour ce qui touche l'allergie aux œufs. Leur travail a été supervisé par le président et les membres du GTI. À la suite de l'évaluation critique des études individuelles, des tableaux sommaires contenant des cotations de la qualité des données probantes et des propositions de recommandations pour l'utilisation du vaccin ont été formulées. Le rapport présentant la réponse rapide de l'ACMTS sur les facteurs de risque liés à l'influenza indiqués ci-dessus a été publié[7]. Les tableaux de données issus de la revue documentaire portant sur l'allergie aux œufs figurent au tableau 6 de la présente déclaration.

Le 2 juin 2011, les données probantes ont été présentées et des recommandations ont été proposées au CCNI. Après un examen attentif des données, le comité s'est entendu sur certaines recommandations. Les considérations pertinentes, la justification des décisions particulières et les lacunes en matière de connaissances sont décrites dans le texte. L'ASPC consigne les renseignements sur ce processus tout au long de la synthèse des connaissances et de l'élaboration des recommandations.

III. Épidémiologie

III.1 Description de la maladie

On estime qu'entre 5 % et 10 % de la population contracte l'influenza chaque année[8]. Le taux d'incidence de l'influenza est plus élevé chez les enfants, mais les cas de maladie grave et de décès sont plus nombreux parmi la population âgée (> 65 ans) et les personnes souffrant de conditions médicales sous-jacentes[9]. Il est difficile d'évaluer le fardeau véritable de l'influenza pour plusieurs raisons. L'influenza est non seulement une affection primaire, mais peut également entraîner des complications graves, comme la pneumonie virale ou bactérienne, ou exacerber des maladies sous-jacentes. Qui plus est, il est rare que des tests de détection de l'influenza soient effectués afin de confirmer le diagnostic, ou ils sont réalisés trop tard. Le nombre d'hospitalisations liées à l'influenza est toutefois estimé à plus de 20 000 par année et on évalue qu'entre 4 000 et 8 000 Canadiens, la plupart des personnes âgées, meurent de pneumonie attribuable à l'influenza, sans compter les décès attribuables aux autres complications graves de la maladie[10].

III.2 Surveillance nationale de l'influenza de la saison 2011-2012

III.2.1 Répartition de la maladie

Le Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses (CIMRI) de l'ASPC coordonne la surveillance nationale de l'influenza. Le programme Surveillance de l'influenza recueille des données et des éléments d'information de sept sources différentes afin de brosser un tableau national de l'activité grippale :

1) détection de virus grippaux par des laboratoires de santé publique et des hôpitaux;
2) identification des souches et détection d'une éventuelle résistance aux antiviraux des virus grippaux en circulation par le Laboratoire national de microbiologie (LNM);
3) taux de consultation des médecins sentinelles pour le syndrome grippal (SG);
4) nombre d'éclosions d'influenza/SG;
5) taux d'activité grippale à l'échelle régionale tels qu'établis par les participants provinciaux et territoriaux au programme Surveillance de l'influenza;
6) données sur les hospitalisations et la mortalité liées à l'influenza chez les enfants, recueillies par le Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT);
7) données sur les hospitalisations et la mortalité liées à l'influenza chez les adultes, recueillies par les hôpitaux désignés de toutes les régions du pays, dans le cadre du Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales (PCSIN).

Une description détaillée des méthodes de surveillance a déjà été fournie[11]. Des améliorations, notamment le septième des éléments de surveillance susmentionnés, ont été apportées au programme à l'occasion de la pandémie de l'influenza A (H1N1) de 2009 ainsi que durant la saison grippale 2010-2011.

Les renseignements fournis pour la saison 2010-2011 dans la présente déclaration ont été établis à partir des données de surveillance recueillies du 1er septembre 2010 au 9 avril 2011, à moins d'indication contraire. Ces données sont préliminaires et les nombres pourraient varier en raison des rapports transmis tardivement. Pour connaître les chiffres définitifs, les lecteurs sont invités à consulter le rapport annuel de Surveillance de l'influenza, à l'adresse suivante : http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/aiisr-raisi-fra.php.

À l'inverse de la saison 2009-2010, au cours de laquelle la deuxième vague de la pandémie H1N1 (pH1N1) (2009) a commencé à la mi-septembre pour atteindre un pic de la fin d'octobre jusqu'à la mi-novembre, la saison grippale de 2010-2011 au Canada a suivi un parcours plus habituel. Les cas d'infection par le virus grippal détectés par les laboratoires ont commencé à grimper à la mi-novembre (semaine 45), atteignant un pic à compter de la fin de décembre 2011 jusqu'au début de janvier 2011 (semaines 52 et 01). Le taux de consultations pour un SG se situait

dans l'intervalle prévu pour la saison grippale, et suivait la même hausse que celle des cas confirmés en laboratoire de novembre/décembre jusqu'à avril 2011. Le nombre de régions qui ont signalé une activité grippale (influenza et SG) étendue a été plus élevé durant la période de cinq semaines comprises entre la semaine 51 et la semaine 03. Par ailleurs, plusieurs régions du Canada ont continué à enregistrer une activité grippale localisée jusqu'à avril 2011. Globalement, l'activité grippale a été faible durant la saison 2010-2011 par comparaison à la deuxième vague de la pandémie H1N1 2009 et si situait dans les limites normales des années non pandémiques.

Les virus A/H3N2, pH1N1 et B ont tous été détectés au Canada au cours de la saison 2010-2011. Entre le 1er septembre 2010 et le 9 avril 2011, 121 147 tests ont été réalisés en laboratoire. De ce nombre, 18 197 (15,0 %) se sont révélés positifs pour l'influenza, dont 16 106 (88,5 %) pour l'influenza A et 2 091 (11,5 %) pour l'influenza de type B. Le sous-type de virus était connu dans 39,2 % des 16 106 cas d'influenza A détectés : 84,7 % (5 351/6 317) étaient des virus A/H3N2 et 15,3 % (966/6 317), des virus pH1N1. Aucun autre virus A/H1N1 n'a été repéré au cours de la saison 2010-2011. Durant la dernière partie de la saison, la proportion de cas d'influenza de type B a augmenté, passant de 3,4 % des échantillons positifs à la mi-janvier (semaine 03) à 59,0 % la première semaine d'avril (semaine 14). Comme cela s'est produit au Canada les saisons grippales précédentes, les cas détectés en laboratoire ont atteint un pic plus tôt au cours de la saison dans le centre et dans l'ouest du pays (vers la première semaine de janvier, semaine 01) comparativement aux provinces de l'Atlantique (fin de février, semaine 08).

Grâce aux rapports de cas détaillés des laboratoires indiquant l'âge des sujets, on sait que du 29 août 2010 au 9 avril 2011, 51,3 % (1 927/3 779) des cas d'influenza A/H3N2 touchaient des personnes âgées de 65 ans ou plus. À l'inverse, la majorité des cas confirmés en laboratoire attribuables au virus pH1N1 (94,0 %, 632/672) et à celui de type B (89,4 %, 618/691) étaient des sujets de moins de 65 ans.

Du 1er septembre 2010 au 14 avril 2011, le LNM a procédé à la caractérisation antigénique de 632 virus grippaux en provenance des laboratoires provinciaux du Canada : 228 étaient des virus A/H3N2, 109 des virus pH1N1 et 295 des virus de type B. Des 228 virus A/H3N2 identifiés, 225 (98,7 %) étaient antigéniquement apparentés à A/Perth/16/2009, le composant A/H3N2 qu'on avait recommandé d'inclure dans le vaccin antigrippal de 2010-2011. Sur les 109 virus pH1N1 caractérisés, 108 (99 %) étaient antigéniquement apparentés au virus pandémique A/California/7/2009, le composant H1N1 qu'on avait aussi recommandé d'inclure dans le vaccin de 2010-2011. Des 295 virus B caractérisés, 280 (94,9 %) étaient antigéniquement apparentés à B/Brisbane/60/08 (lignée Victoria), le composant du virus B recommandé pour le vaccin de 2010-2011. Au total, 15 (5,1 %) virus de l'influenza de type B ont été caractérisés comme étant analogues à B/Wisconsin/01/2010, appartenant à la lignée Yamagata. Les virus analogues à B/Wisconsin/01/2010 étaient antigéniquement et géniquement différents de la souche antérieure B/Florida/04/2006 appartenant à la lignée Yamagata. La grande majorité des virus de l'influenza qui ont circulé durant cette saison étaient antigéniquement similaires aux composants recommandés pour le vaccin antigrippal trivalent de 2010-2011.

Depuis le début de la saison 2010-2011, les taux hebdomadaires de consultations pour un SG sont demeurés égaux ou inférieurs aux taux habituels, sauf durant la semaine 03, où ils étaient légèrement supérieurs au nombre prévu. Ils ont atteint un pic à la semaine 52, soit 51 pour 1 000 visites. Le taux le plus élevé de consultations pour un SG a été observé chez les enfants de 0 à 4 ans, soit 54 consultations pour 1 000 visites.

Sur les 522 éclosions d'influenza ou de SG signalées entre le 1er septembre 2010 et le 9 avril 2011, 293 (56,1 %) éclosions d'influenza se sont produites dans des établissements de soins de longue durée (ESLD), 140 (26,8 %) éclosions de SG dans des écoles, 29 (5,6 %) éclosions d'influenza dans des hôpitaux et 60 (11,5 %) éclosions de SG dans d'autres établissements. Parmi les éclosions survenues dans les ESLD pour lesquelles on a pu déterminer le type de virus (43,0 %, 126/293), la majorité étaient attribuables à un virus A (97,6 %, 124/126), du sous-type H3N2 ou d'un autre sous-type.

On note que 68 % (353/522) des éclosions se sont produites durant une période de neuf semaines entre la fin de décembre et le début de mars. Le nombre d'éclosions

recensées au 9 avril 2011 dans les ESLD se situe dans l'intervalle prévu pour une saison grippale A/H3N2. Il faut cependant savoir que toutes les provinces ne signalent pas les éclosions d'influenza dans les écoles, d'où l'impossibilité d'établir des comparaisons avec les saisons antérieures.

Depuis le début de la saison, une activité grippale étendue a été signalée 23 fois par dix régions situées dans cinq provinces. La majeure partie de cette activité grippale a été signalée presque sans interruption du début de décembre 2010 à la fin de mars 2011, surtout à Toronto, en Ontario (30 % des rapports d'activité grippale étendue), et dans le centre du Québec (30 %).

Depuis 2004, les hospitalisations associées à l'influenza chez les enfants (16 ans et moins) ont été signalées par l'entremise du Programme de surveillance active de l'immunisation (IMPACT), auquel 12 hôpitaux ont participé durant la saison 2010-2011. Les données préliminaires montrent qu'au total 620 cas ont été signalés entre le 1er septembre 2010 et le 9 avril 2011, dont 72,6 % (450/620) étaient attribuables à des virus de type A et 27,4 % (170/620) à des virus de type B. Parmi les cas d'influenza A, 22,4 % (101/450) étaient attribuables au virus A/H3N2, 4,9 % (22/450) au virus pandémique H1N1 2009 et 72,7 % (327/450) étaient de sous-type non déterminé. Le nombre le plus élevé d'hospitalisations (64) a été enregistré durant la semaine 52, mais la tendance générale se traduisait par une hausse qui a culminé au cours des semaines 05 à 08. Durant la semaine 03, les hospitalisations d'enfants souffrant de l'influenza de type B ont commencé à augmenter et, à la semaine 10 (début de mars), elles dépassaient le nombre de cas d'influenza de type A. On a dénombré 13 cas de myosite associés à l'influenza de type A ou B. Ces cas étaient répartis partout au pays et touchaient tous les groupes d'âge chez les enfants.

La surveillance de l'influenza chez les patients adultes hospitalisés s'est poursuivie en 2010-2011 par l'entremise du PCSIN. Le PCSIN a recensé les cas d'influenza confirmés en laboratoire parmi les adultes (patients de 16 ans et plus) admis dans 35 hôpitaux de soins tertiaires désignés du pays. Entre le 1er juin 2010 et le 9 avril 2011, le PCSIN a signalé 943 cas de patients hospitalisés, dont 93,6 % (883/943) étaient atteints d'influenza A et 6,4 % (60/943), d'influenza de type B. Au total, 68 % des cas (637/943) étaient attribuables à un virus A de sous-type non déterminé, 21,3 % (201/943), au virus A/H3N2, 4,8 % (45/943), au virus pH1N1 et 6,4 % (60/943), à un virus de type B. Le pic des hospitalisations chez les adultes est survenu durant la semaine 52, 139 patients ayant été admis aux établissements participant au PCSIN.

III.2.2 Facteurs de risque de maladie grave

Le programme IMPACT a permis de recueillir des données sur l'âge et d'autres facteurs de risque de maladie grave chez les enfants. On a ainsi rassemblé des renseignements détaillés sur 533 (86,0 %) des 620 hospitalisations : 76 % des enfants étaient âgés de moins de 5 ans (18,2 % de nourrissons de 0 à 5 mois, 28,1 % d'enfants de 6 à 23 mois et 29,6 % d'enfants de 2 à 4 ans), 15,2 % avaient de 5 à 9 ans et 8,8 %, de 10 à 16 ans.

Au total, 196 des 533 enfants (36,7 %) présentaient une maladie sous-jacente pour laquelle il est recommandé de recevoir le vaccin contre l'influenza saisonnière et, de ce nombre, seulement 22 (11,2 %) avaient été vaccinés. Parmi les 151 enfants âgés de 6 à 23 mois, 41 (27,1 %) étaient atteints d'une affection sous-jacente; seulement 8 (5,2 %) de ces 151 enfants avaient été vaccinés. Chez les 157 enfants âgés de 2 à 4 ans, 65 (41,4 %) présentaient une maladie sous-jacente, dont 7 seulement (4,4 %) avaient reçu le vaccin antigrippal.

D'après les données recueillies sur les 533 enfants hospitalisés, la durée médiane du séjour a été de 2 jours. L'hospitalisation a été plus longue chez les enfants âgés de 6 à 23 mois et chez ceux de 5 à 9 ans (3 jours) et de ceux âgés de 10 à 14 ans (4 jours). Les enfants âgés de 2 à 4 ans sont restés à l'hôpital en moyenne 2 jours. Il a fallu transférer 63 enfants à l'unité de soins intensifs. Dans ce groupe, la durée médiane d'hospitalisation a été de 3 jours pour les enfants âgés de 6 à 23 mois et ceux de 5 à 9 ans, de 2 jours chez les enfants âgés de 2 à 4 ans et de 6 jours pour ceux de 10 à 14 ans. On a fait usage d'antibiotiques dans 76,9 % (410/533) des cas et d'antiviraux chez 19,5 % (104/533) des enfants, dont 11 (10,6 %) âgés de moins de 6 mois.

On a dénombré 5 décès parmi les 533 enfants hospitalisés. Trois décès sont survenus chez des patients âgés de 6 à 23 mois, dont 2 étaient attribuables au virus pH1N1 et un autre, à l'influenza de type B; un décès est survenu chez un enfant âgé entre 2 et 4 ans affecté par l'influenza de type B

et un autre a été constaté chez un enfant du groupe des 10 à 16 ans, atteint du virus A/H3. Tous ces enfants souffraient de comorbidités sous-jacentes. Aucun n'avait été vacciné.

Des données sur l'âge et les autres facteurs de risque de maladie grave chez les adultes ont été recueillies grâce au PCSIN. Au 30 mars 2011, on avait obtenu des renseignements additionnels concernant 595 des 943 hospitalisations d'adultes. L'âge était indiqué pour 594 cas, dont 55,2 % (328/594) étaient âgés de plus de 75 ans et 20,9 % (124/594) âgés entre 60 et 74 ans. Parmi ces adultes hospitalisés, 53 (8,9 %) ont été admis à l'unité de soins intensifs et 33 (5,5 %) sont décédés. Des 33 décès enregistrés, 75,8 % (25/33) étaient des personnes âgées de plus de 65 ans, 18,2 % (6/33) âgées entre 40 et 64 ans et 6,1 % (2/33), entre 16 et 39 ans. Tous les décès étaient attribuables à l'influenza de type A : 51,5 % (17/33) à un sous-type non déterminé, 42,4 % (14/33), au virus A/H3N2 et 6,1 % (2/33), au virus pH1N1.

Chez les adultes, 3 % (1/33) des décès, 6 % (3/53) des admissions aux soins intensifs et 1 % (5/595) des hospitalisations signalés par les établissements participant au PCSIN concernaient des Autochtones. La grossesse était désignée comme un facteur sous-jacent dans 3 % (1/33) des cas de décès, 8 % (4/53) des admissions aux soins intensifs et 3 % (14/595) des hospitalisations. La présence d'une maladie chronique a été observée dans 89 % (531/595) des cas d'hospitalisations, 94 % (50/53) des admissions aux soins intensifs et 100 % (33) des décès. Au total, 974 affections chroniques ont été signalées chez les 595 cas d'hospitalisation, ce qui correspond à une moyenne de 1,64 affection par personne. En ce qui concerne les admissions aux soins intensifs, on a recensé une moyenne de 1,64 affection chronique par patient, proportion qui passe à 2,36 en moyenne pour l'ensemble des décès. Les comorbidités les plus fréquentes étaient les cardiopathies chroniques (23 %), le diabète (15 %) et les maladies pulmonaires chroniques (12 %).

Parmi les adultes hospitalisés chez qui on a recueilli des renseignements sur la vaccination, 14 % (83/595) avaient reçu le vaccin monovalent anti-pH1N1 l'année précédente et 14 % (81/595) ne l'avaient pas reçu; pour 72 % (431/595) d'entre eux, on ignorait s'ils avaient reçu le vaccin en 2009-2010. De manière similaire, 15 % (87/595) avaient reçu le vaccin trivalent contre l'influenza en 2010-2011, 22 % (129/595) ne l'avaient pas reçu et on ne disposait pas de cette donnée pour 64 % (379/595) d'entre eux.

Au total, 74 % (438/595) des adultes hospitalisés ont été traités par antibiotiques pour des symptômes liés à l'influenza et 86 % (513/595) ont été traités par antiviraux : 511 par l'oseltamivir et 2 par le zanamivir.

La durée moyenne du séjour à l'hôpital a été de 8,3 jours (ET de 18,3 jours, médiane de 5 jours, intervalle de 0 à 81 jours) chez les adultes hospitalisés, de 13,3 jours (ET de 9,5 jours, médiane de 11,5 jours, intervalle de 2 à 49 jours) pour les admissions à l'unité des soins intensifs et de 10,3 jours (ET de 11 jours, médiane de 7 jours, intervalle de 1 à 57 jours) pour les décès. Dans les cas de décès, 16 % (5/33) avaient été admis aux soins intensifs en raison de complications associées à l'influenza et 16 % (5/33) avaient eu besoin d'une ventilation mécanique à cause de complications liées à l'influenza.

En résumé, 73 % des cas d'hospitalisation chez les adultes cette saison étaient des personnes âgées de 64 ans et plus, ce qui correspond à une saison grippale A/H3N2 habituelle, et la plupart des sujets hospitalisés présentaient au moins une affection médicale sous-jacente.

III.3 Surveillance internationale de l'influenza

Entre septembre 2010 et janvier 2011, le virus pH1N1 a dominé en Asie et en Europe, tandis que le virus A/H3N2 a été la souche prédominante dans les Amériques. Les virus de type B ont circulé également dans de nombreux pays de l'hémisphère Nord et ont été les plus répandus dans certains pays. Les virus de l'influenza saisonnière A/H1N1 (autres que pH1N1) ont été détectés sporadiquement et dans très peu de pays. La proportion des différentes souches en circulation a varié selon les régions et au sein même des régions tout au long de la saison grippale. Dans l'ensemble, les souches en circulation correspondaient dans une bonne mesure aux composants recommandés pour les vaccins trivalents tant dans l'hémisphère Nord que dans l'hémisphère Sud[6].

III.3.1 États-Unis

Aux États-Unis, la saison grippale 2010-2011 a commencé à la mi-décembre et l'activité grippale est devenue étendue en janvier 2011. Les virus de l'influenza A/H3N2, pH1N1 et de type B ont circulé de façon concomitante, le virus prédominant variant au fil du temps et selon la région. L'influenza de type A a dominé dans toutes les régions en janvier et au début de février, et plus de 80 % des virus de type A sous-typés présents en novembre et décembre étaient de la souche H3N2. La proportion de virus pH1N1 a toutefois augmenté à partir de janvier, atteignant 40,4 % des virus caractérisés au 9 avril 2011 (semaine 14)[12].

La vaste majorité des 1 810 virus caractérisés selon leurs antigènes par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) jusqu'au 9 avril 2011 étaient similaires aux composants inclus dans le vaccin contre l'influenza saisonnière de 2010-2011. Parmi les 424 virus pH1N1, tous sauf un (99,8 %) étaient analogues au virus A/California/7/2009. Des virus A/H3N2 testés, 97 % (812/841) étaient analogues au virus A/Perth/16/2009. Parmi les 545 virus de type B testés, 516 (94,7 %) appartenaient à la lignée B/Victoria; sur ce nombre, 515 (99,8 %) étaient de la lignée B/Brisbane/60/2008 et 29 (5,3 %), de la lignée B/Yamagata[13].

Des 91 décès liés à l'influenza survenus chez des enfants aux États-Unis, 34 (37,4 %) étaient attribuables à des virus de type B, 23 (25,3 %), à des virus pH1N1, 17 (18,7 %), à des virus A (H3N2) et 17 (18,7 %), à des virus A non caractérisés[13].

Les taux d'hospitalisation les plus élevés pour les cas confirmés en laboratoire concernaient les personnes âgées de 65 ans et plus (58,1 cas pour 100 000 habitants) et les enfants de moins de 5 ans (42,6/100 000). Chez les enfants hospitalisés, 50,5 % ne présentaient pas d'affection sous-jacente et 19,0 % souffraient d'asthme. Les affections sous-jacentes les plus fréquentes chez les adultes hospitalisés étaient les maladies cardiovasculaires (35,6 %), les troubles du métabolisme (34,5 %), les maladies pulmonaires chroniques (22,4 %) et l'asthme (19,7 %). Seulement 14,8 % des adultes hospitalisés ne souffraient d'aucune affection sous-jacente[13].

III.3.2 Europe

En Europe, le virus pH1N1 a dominé au début de la saison grippale. Par la suite, en décembre 2010 et en janvier 2011, on a observé une hausse des cas de l'influenza de type B dans de nombreux pays européens. Au Royaume-Uni (Angleterre et Irlande du Nord) et en Europe occidentale, le virus pH1N1 a commencé à se manifester autour de la semaine 47, puis son activité a atteint son pic ou a fléchi en janvier 2011. L'activité du pH1N1 a repris par la suite en février et mars 2011 dans certains pays du centre et du sud-est de l'Europe[6], pour se résorber dans tous les pays européens autour de la semaine 13 (du 28 mars au 3 avril 2011)[14]. L'influenza de type B a dominé, seule ou parallèlement avec la grippe A, dans 11 pays au cours de la semaine 13 (28 mars au 3 avril 2011)[14].

De la semaine 40 en 2010 à la semaine 13 en 2011, 66,7 % des cas de grippe détectés à partir des échantillons sentinelles et non sentinelles et signalés par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (CEPCM) étaient de type A et 33,3 %, de type B. Parmi les virus A caractérisés, 97,6 % étaient des virus pandémiques H1N1 2009 et 2,4 % étaient des virus A/H3[14].

Au Royaume-Uni, les éclosions et les déclarations de cas de maladie grave ont augmenté avant que les taux de consultations pour SG ne s'élèvent au-dessus des taux de référence. Vers la semaine 51 (prenant fin le 23 décembre 2010), on a signalé un nombre accru de cas de maladie grave, en particulier chez les sujets âgés de moins de 65 ans infectés par le virus pandémique H1N1 2009, dont plusieurs ont nécessité une oxygénation extracorporelle. Durant 7 des 8 semaines de janvier et février 2011, le nombre de décès en Angleterre et dans le pays de Galles a dépassé la limite supérieure du taux de mortalité toutes causes confondues prévue pour cette période de l'année. En ce qui concerne les cas du Royaume-Uni pour lesquels on dispose de données, on note que 68 % (340/497) des décès sont survenus chez des personnes devant être vaccinées parce qu'elles faisaient partie d'un groupe à risque, notamment en raison d'une maladie respiratoire sous-jacente. Parmi les personnes décédées dont on connaissait les antécédents de vaccination, 71 % (135/189) n'avaient pas reçu le vaccin contre l'influenza saisonnière de 2010-2011 et 91 % (51/56) n'avaient pas reçu le vaccin contre l'influenza pandémique H1N1 2009[15].

III.3.3 Hémisphère Sud

Dans l'hémisphère Sud, l'activité grippale est généralement demeurée faible durant cette période, exception faite de certains pays de l'Amérique du Sud, où on a fait état d'une activité étendue. Le virus pandémique H1N1 a été détecté à des taux peu élevés dans quelques pays de l'Afrique australe, de l'Amérique du Sud et de l'Océanie. Le virus A/H3N2 a prédominé dans de nombreux pays de l'Amérique du Sud, causant en septembre des éclosions étendues au Chili. Une activité localisée et sporadique a aussi été observée en Afrique australe, en Amérique du Sud et en Océanie.

Dans les zones tropicales, beaucoup de pays ont connu des éclosions d'intensité variable causées par les virus pH1N1, A/H3N2 et de type B.

Après l'apparition précoce du virus pH1N1 au cours de la saison grippale de 2009, l'Australie a vu revenir le modèle habituel de saison grippale en 2010, l'activité atteignant un pic à la fin de septembre. Dans ce pays, au 5 novembre 2010, 64 % des cas d'influenza détectés étaient attribuables au virus pH1N1, 25 % à un virus de type B et 9 % au virus A/H3N2 (ce dernier détecté en prédominance en Australie-Occidentale)[16].

L'activité grippale a atteint un pic saisonnier en Nouvelle-Zélande vers la mi-août 2010, pour ensuite diminuer à la fin de septembre 2010. La majorité (1684/1992, 84,5 %) des cas de grippe détectés étaient attribuables au virus pH1N1, le pays ne connaissant que des cas sporadiques de grippe attribuables au virus A/H3N2 (7/1992, 0,4 %) ou à un virus de type B (11/1992, 0,6 %)[17].

Entre octobre 2010 et avril 2011, le virus A/H3N2 a circulé sans interruption en Australie, en particulier dans les zones tropicales du nord du pays[18]. Du 19 mars au 1er avril 2011, les taux de SG recensés dans la collectivité sont restés faibles dans tous les réseaux de surveillance. Toutefois, le nombre de cas confirmés en laboratoire s'est révélé inhabituellement élevé, surtout dans le Territoire du Nord et le Queensland. Dans ce dernier État, on a principalement détecté les virus pH1N1 et A/H3N2, tandis que la majorité des cas dans le Territoire du Nord étaient causés par le A/H3N2[19].

III.3.4 Influenza d'origine animale

Du 1er septembre 2010 au 11 avril 2011, on a confirmé 44 cas humains d'infection au virus A/H5N1 (20 décès) en Égypte, en Indonésie, dans la RAS de Hong Kong de la Chine, au Cambodge et au Bangladesh. Les plus grands nombres de cas signalés provenaient de l'Égypte (24) et de l'Indonésie (8). Dans tous les cas où il y a eu enquête, les personnes avaient été en contact avec de la volaille malade ou morte[10]. Entre 2003 et le 11 avril 2011, 549 cas humains d'infection et 320 décès ont été confirmés dans 15 pays[21]. Jusqu'à maintenant, aucune donnée ne permet de conclure à l'existence d'une transmission interhumaine soutenue de l'influenza aviaire[22].

Selon un rapport de l'OMS[23] sur les infections causées par le virus grippal H5N1 confirmées en laboratoire en 2010, la majorité (62,5 %, 30/48) des cas ont été signalés entre janvier et avril, ce qui coïncide avec la saison grippale dans l'hémisphère Nord. Les cas ont été recensés dans les pays où le virus A/H5N1 circule de manière endémique ou sporadique parmi la volaille. La plupart des personnes touchées avaient été en contact direct ou indirect avec de la volaille ou un environnement contaminé. Le tableau épidémiologique et virologique de l'infection par le virus A/H5N1 n'a pas changé notablement en 2010. La grippe était souvent plus grave chez les femmes que chez les hommes et, même si les enfants et les jeunes adultes étaient plus nombreux à contracter la maladie, celle-ci était en général bénigne chez les jeunes enfants. Le dépistage et l'hospitalisation précoces ont été statistiquement associés à des résultats cliniques favorables[23].

Aucun cas humain d'infection par le virus A/H9N2 n'a été signalé entre septembre 2010 et janvier 2011. De septembre 2010 à février 2011, 8 infections zoonotiques causées par les virus porcins A/H1N1 et A/H3N2 ont été détectées en Chine (1), en Suisse (1) et aux États-Unis[6].

III.4 Résistance aux antiviraux

Les détails des profils de résistance aux antiviraux des souches grippales en circulation établis dans le cadre du programme de surveillance régulière du LNM sont

communiqués par le programme Surveillance de l'influenza. Du 1er septembre 2010 au 14 avril 2011, le LNM a testé 512 isolats de virus de type A (399 A/H3N2 et 113 pH1N1) afin de détecter une éventuelle résistance à l'amantadine. Tous les isolats du virus A/H3N2 sauf un et tous ceux du virus pH1N1 étaient résistants à l'amantadine. Le LNM a analysé 565 isolats de virus grippaux (205 A/H3N2, 103 pH1N1 et 257 B) afin de rechercher une résistance à l'oseltamivir (Tamiflu®). Sur ce nombre, 204 isolats du virus A/H3N2 étaient sensibles à l'oseltamivir et 1 présentait une résistance à cet agent causée par la mutation E119V. Le cas résistant était associé à l'utilisation d'oseltamivir (en prophylaxie ou en traitement non précisé). Des 103 isolats pH1N1 testés pour vérifier leur résistance à l'oseltamivir, 102 se sont révélés sensibles et 1, résistant en raison de la mutation H275Y. Le cas résistant était associé à un traitement par l'oseltamivir. Les 257 virus de type B étaient tous sensibles à l'oseltamivir. Finalement, les 558 virus de l'influenza (200 A/H3N2, 100 pH1N1 et 258 B) testés pour rechercher une résistance au zanamivir (Relenza®) se sont tous avérés sensibles à cet agent.

Aux États-Unis, entre le 1er octobre 2010 et le 9 avril 2011, 0,3 % (2/627) des isolats A/H3N2 et 0,7 % (18/2,561) des isolats pH1N1 se sont révélés résistants à l'oseltamivir. Aucun cas de résistance à l'oseltamivir n'a été détecté parmi les isolats de type B testés et aucun cas de résistance au zanamivir n'a été décelé dans l'ensemble des isolats[13].

À l'échelle mondiale (en date du 6 avril 2011), 447 cas de virus pH1N1 résistants à l'oseltamivir ont été signalés à l'OMS, tous porteurs de la mutation H275Y. De ces cas, 27 % concernaient des patients immunodéprimés et 37 % étaient associés à l'utilisation d'oseltamivir en traitement ou en prophylaxie. Dans 12 % des cas, il n'y avait pas de lien connu avec l'utilisation de médicaments, y compris les cas connus ou soupçonnés de transmission interpersonnelle, et dans 24 % des cas, on ne disposait pas de données cliniques suffisantes ou les analyses étaient en cours[24].

Entre la semaine 40 de 2010 et la semaine 13 de 2011, le European Surveillance System (TESSy) a indiqué que 4,6 % (91/1984) des virus pH1N1 testés étaient résistants à l'oseltamivir, tous étant porteurs de la mutation H275Y. Parmi les échantillons provenant de patients connus d'avoir été exposés à des antiviraux, 31 % (17/55) étaient issus de personnes qui n'avaient pas été traitées à l'aide d'oseltamivir. Ces personnes ont probablement été infectées par des virus résistants porteurs de la mutation H275Y[15]. De même, au Royaume-Uni, 3 des 27 cas de virus pH1N1 résistants à l'oseltamivir n'étaient pas associés à l'utilisation de cet agent en traitement ou en prophylaxie, ce qui laisse penser que l'épidémiologie du virus A/H1N1 résistant à l'oseltamivir pourrait être en train de changer[25].

Partout dans le monde, une forte résistance aux adamantanes (amantadine et rimantadine) s'est maintenue chez les virus pH1N1 et A/H3N2 au cours de la saison 2010-2011[13].

IV. Vaccin antigrippal saisonnier

IV.1 Préparations homologuées au Canada

IV.1.1 Survol

Il y a actuellement 8 vaccins trivalents contre la grippe saisonnière homologués au Canada, soit 7 vaccins inactivés et 1 vaccin à virus vivant atténué. Dans la présente déclaration, nous décrirons l'emploi recommandé de chacun de ces vaccins. Le lecteur trouvera plus d'information sur les vaccins Intanza®, FluMist® et Fluad® dans les déclarations supplémentaires du CCNI portant sur chacun de ces produits[26-28].

Pour obtenir plus de détails sur la composition de chaque vaccin et une brève description du processus de fabrication, on peut se reporter à la monographie du produit. Certains détails pertinents et certaines différences d'un produit à l'autre sont cependant mis en lumière ci-dessous et au tableau 1.

Les produits sont tous fabriqués à l'aide d'une méthode de culture dans des œufs embryonnés de poule et peuvent ainsi contenir une infime quantité de résidus de protéines d'œuf. Les vaccins antigrippaux offerts au Canada sont considérés sécuritaires pour les personnes souffrant d'allergies au latex.

Les programmes subventionnés par l'État de 2011-2012 mettront 6 des 8 vaccins homologués à la disposition de la population et ce, à divers degrés. Ces 6 vaccins sont Fluviral®(GSK), Vaxigrip® et Intanza® (sanofi), FluMist® (AstraZeneca) ainsi qu'Agriflu® et Fluad® (Novartis). Pour plus de précisions sur les produits offerts dans sa province ou son territoire, le lecteur est invité à consulter les autorités locales compétentes.

IV.1.2 Vaccin trivalent inactivé (VTI)

Le vaccin trivalent inactivé (VTI), administré par voie intramusculaire (IM), a longtemps été le type de vaccin antigrippal couramment utilisé au Canada. Il existe maintenant 6 VTI pour injection IM homologués, dont 5 sont exempts d'adjuvant. Chaque dose de 0,5 ml de ces vaccins contient 15 µg d'hémagglutinine de chacune des trois souches du virus de l'influenza (deux de type A et une de type B). Il existe aussi un septième VTI, pour administration intradermique.

On utilisait autrefois des VTI à cellules entières, mais ils ont été remplacés par des vaccins à virions fragmentés, qui causent moins d'effets secondaires. Les vaccins à virions fragmentés sont traités de manière à perturber l'intégrité des virus sans toutefois affaiblir les propriétés antigéniques de l'hémagglutinine et de la neuraminidase. Ils contiennent essentiellement les mêmes composants que les vaccins à cellules entières et dans les mêmes proportions. Depuis quelques années, on a aussi accès au Canada à des vaccins sous-unitaires. Il s'agit de vaccins hautement purifiés qui ne renferment que des antigènes de surface, débarrassés en grande partie (sinon entièrement) des éléments internes des virus par comparaison aux vaccins à virions fragmentés. Les vaccins à virions fragmentés et sous-unitaires sont produits de façon à contenir la même quantité d'hémagglutinine (15 µg de chaque souche). La quantité de neuraminidase contenue dans les vaccins n'est pas normalisée.

VTI sans adjuvant

Les 5 vaccins antigrippaux inactivés pour injection IM (sans adjuvant) sont les suivants :

- Fluviral® (GlaxoSmithKline) est un vaccin inactivé à virion fragmenté approuvé pour les adultes et les enfants âgés de 6 mois ou plus.
- Vaxigrip® (sanofi pasteur) est un vaccin inactivé à virion fragmenté approuvé pour les adultes et les enfants âgés de 6 mois ou plus.
- Fluzone® (sanofi pasteur) est un vaccin inactivé à virion fragmenté pour les adultes et les enfants âgés de 6 mois ou plus. Fluzone® a été ré-approuvé pour utilisation au Canada au printemps 2011.
- Agriflu® (Novartis) est un vaccin sous-unitaire inactivé à antigènes de surface approuvé pour les adultes et les enfants de 6 mois ou plus.
- Influvac® (Abbott) est un vaccin sous-unitaire inactivé à antigènes de surface approuvé pour les personnes de 18 ans ou plus.

VTI contenant l'adjuvant MF59

Fluad® (Novartis) est un vaccin sous-unitaire inactivé à antigènes de surface renfermant l'adjuvant MF59, approuvé pour les personnes de 65 ans et plus. L'adjuvant MF59 est une émulsion huile dans eau composée de squalène (phase huileuse), stabilisée par deux agents de surface, le polysorbate 80 et le trioléate de sorbitan, dans un tampon de citrate.

VTI intradermique

Intanza® (sanofi pasteur) est un vaccin inactivé à virion fragmenté pour injection intradermique. Il est présenté sous deux formulations : le produit approuvé pour les personnes âgées de 18 à 59 ans renferme 9 µg d'hémagglutinine (de chacune des trois souches virales) pour 0,1 ml de vaccin, tandis que le produit approuvé pour les personnes de 60 ans ou plus contient 15 µg d'hémagglutinine (de chacune des trois souches virales) pour 0,1 ml de vaccin.

IV.1.3 Vaccin à virus vivant atténué contre l'influenza (VVAI)

FluMist® est un vaccin antigrippal vivant atténué administré par vaporisation intranasale. Il est approuvé pour les personnes de 2 à 59 ans. Chaque dose de 0,2 ml de FluMist® (0,1 ml dans chaque narine) contient $10^{6,5\text{-}7,5}$ unités de foyers fluorescents (UFF) de virus vivants atténués et réassortis de chacune des trois souches cultivées dans des œufs exempts d'organismes pathogènes spécifiques. Les souches du virus de l'influenza contenues dans FluMist® sont adaptées au froid, thermosensibles, ce qui fait qu'elles se répliquent dans le nasopharynx plutôt que dans les voies respiratoires inférieures, et atténuées, de sorte qu'elles ne produisent pas de symptômes d'allure grippale classiques.

Tableau 1. Caractéristiques des vaccins antigrippaux homologués au Canada, 2011-2012

Caractéristiques du produit	Vaccin trivalent inactivé (VTI)							Vaccin à virus vivant atténué (VVAI)
Fabricant	**Abbott**	**GSK**	**Novartis**		**sanofi pasteur**			**AstraZeneca**
Nom du produit	Influvac®	Fluviral®	Agriflu®	Fluad®	Vaxigrip®	FluZone®	Intanza®	FluMist®
Type de vaccin	Inactivé Sous-unitaire	Inactivé Virion fragmenté	Inactivé Sous-unitaire	Inactivé Sous-unitaire	Inactivé Virion fragmenté	Inactivé Virion fragmenté	Inactivé Virion fragmenté	Vivant Atténué
Voie d'administration	IM	IM	IM	IM	IM	IM	ID	Vaporisation intranasale
Groupe d'âge pour lequel le vaccin est approuvé	≥ 18 ans	≥ 6 mois	≥ 6 mois	65 ans et plus	≥ 6 mois	≥ 6 mois	≥ 18 ans	2 à 59 ans
Quantité d'antigènes (de chacune des 3 trois souches)	15 µg de H/ dose de 0,5 ml	15 µg de H/ dose de 0,5 ml	15 µg de H/ dose de 0,5 ml	15 µg de H/ dose de 0,5 ml	15 µg de H/ dose de 0,5 ml	15 µg de H/ dose de 0,5 ml	9 µg de H/0,1 ml (18-59 ans) 15 µg de H/ 0,1 ml (60 ans et +)	$10^{6.5-7.5}$ UFF de virus vivants atténués et réassortis/dose de 0,2 ml
Adjuvant	Non	Non	Non	MF59MC (émulsion huile dans eau)	Non	Non	Non	Non
Présentations offertes	Seringues préremplies à dose unique	Fioles multidoses de 5 ml	Seringues préremplies à dose unique	Seringues préremplies à dose unique	Fioles multidoses de 5 ml, ampoules à dose unique, seringues prérémplies à dose unique	Fioles multidoses de 5 ml, ampoules à dose unique, seringues prérémplies à dose unique	Seringues préremplies à dose unique avec système de micro-injection Deux formulations (comme ci-dessus)	Vaporisateur de verre prérempli à usage unique
Thimérosal	Non	Oui	Non	Non	Oui – fioles multidoses seulement	Oui – fioles multidoses seulement	Non	Non
Antibiotiques (traces)	Gentamicine	Aucun	Kanamycine Néomycine	Kanamycine Néomycine	Néomycine	Néomycine	Néomycine	Gentamicine
Autres ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique*	Protéines d'œuf Formaldéhyde Bromure de cétyltriméthyl-ammonium (CTAB) Polysorbate 80	Protéines d'œuf Formaldéhyde Désoxycholate de sodium Saccharose	Protéines d'œuf Formaldéhyde Polysorbate 80 CTAB	Protéines d'œuf Formaldéhyde Polysorbate 80 CTAB	Protéines d'œuf Formaldéhyde Triton X-100	Protéines d'œuf Formaldéhyde Triton X-100 Gélatine Saccharose	Protéines d'œuf Formaldéhyde Triton X-100	Protéines d'œuf Hydrolysat de gélatine Saccharose Arginine Glutamate monosodique

* Prière de consulter la monographie de produit pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicinaux et des excipients qu'il renferme.
Abréviations : UFF (unités de foyers de fluorescence), GSK (GlaxoSmithKline), H (hémagglutinine), IM (intramusculaire), ID (intradermique)

IV.2 Efficacité et immunogénicité

IV.2.1 Efficacité

De nombreuses études, portant principalement sur le VTI, montrent que le vaccin antigrippal est efficace, davantage dans les cas d'influenza confirmés en laboratoire que dans les cas de maladie répondant à la définition clinique, mais non confirmée en laboratoire[29]. Lorsque la concordance avec les souches en circulation est bonne, le vaccin antigrippal peut prévenir la grippe chez environ 70 % à 90 % des enfants et des adultes en bonne santé[30-34] et chez près de la moitié des personnes âgées[35,36]. Une méta-analyse récente a permis de déterminer que le vaccin antigrippal était efficace à 50 % chez les adultes bien portants (IC à 95 % : 27 % à 65 %) durant certaines saisons où il y avait non-concordance entre le vaccin et les souches en circulation, bien que la notion de non-concordance soit relative et qu'on s'attende à ce que le degré de protection croisée varie[34,37,38].

Il ressort également d'études systématiques que le vaccin antigrippal entraîne une baisse de l'incidence de la pneumonie, des hospitalisations et de la mortalité chez les personnes âgées[39,40], et qu'elle atténue les exacerbations de la maladie pulmonaire obstructive chronique chez les sujets qui en sont atteints[41]. Selon des études d'observation, la vaccination est associée à une diminution du nombre de consultations médicales, d'hospitalisations et de décès chez les sujets à haut risque de moins de 65 ans[42], d'hospitalisations consécutives à une cardiopathie ou à un accident vasculaire cérébral chez les personnes âgées[43] et d'hospitalisations et de décès chez les personnes atteintes de diabète sucré[44]. On souligne de plus en plus la nécessité d'user de prudence lorsqu'on interprète les résultats des études d'observation qui sont basées sur des résultats cliniques non spécifiques ne tenant pas compte des différences en matière d'état de santé et de comportements liés à la santé[45-50]. Il sera nécessaire de réaliser d'autres études afin d'évaluer la protection que confère le vaccin à l'égard des cas d'influenza confirmés en laboratoire et des complications graves qui y sont associées.

Le vaccin peut être moins efficace chez certaines populations (p. ex., les sujets immunodéprimés, les personnes âgées) que chez les adultes bien portants. Toutefois, cette possibilité ne devrait pas empêcher la vaccination des personnes à risque élevé de morbidité associée à la grippe, puisqu'il est tout de même probable qu'elles seront protégées.

Sauf en ce qui concerne le VVAI, on possède peu d'information sur l'efficacité des produits récemment arrivés sur le marché. Le lecteur trouvera ci-dessous de brefs résumés, mais il peut consulter les déclarations du CCNI sur Intanza®[26], FluMist®[27] et Fluad®[28] pour obtenir des renseignements plus détaillés.

VTI contenant l'adjuvant MF59

L'efficacité de Fluad® n'a pas été étudiée directement mais, selon les quelques études d'observation qui ont été effectuées, il semble que le risque d'hospitalisation en raison de la grippe et de ses complications pour les personnes âgées est moindre chez les sujets ayant reçu ce vaccin que chez ceux qui n'ont pas été vaccinés ou ceux qui ont reçu un vaccin sous-unitaire sans adjuvant. Toutefois, ces études comportent des limites méthodologiques importantes, qui compliquent leur interprétation[28].

VTI intradermique

L'efficacité d'Intanza® à l'égard des cas d'influenza confirmés en laboratoire et des complications graves qui y sont associées n'a pas été étudiée directement[26].

VVAI

Pour ce qui est de FluMist®, plusieurs études (VVAI versus placebo et VVAI versus VTI) portant sur des enfants et des adultes ont été effectuées[27]. Le VVAI s'est révélé plus efficace chez les enfants de tous les groupes d'âge que le placebo, indépendamment des souches de virus en circulation et de leur concordance avec celles du vaccin. La protection conférée par le vaccin a persisté dans une certaine mesure jusqu'à l'année suivante sans revaccination. Selon trois vastes études regroupant des enfants âgés de 6 mois à 18 ans, le VVAI est plus efficace que le VTI. Le VVAI offre aussi une meilleure protection comparativement au VTI contre l'otite moyenne aiguë chez les enfants de 6 à 83 mois. Par contre, la plupart des études comparatives portant sur des adultes de 18 à 59 ans montrent que le VTI est d'une efficacité égale ou supérieure à celle du VVAI[27].

IV.2.2 Immunogénicité

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

La production d'anticorps après la vaccination dépend de plusieurs facteurs, notamment l'âge du sujet vacciné, son exposition antérieure et subséquente aux antigènes et la présence éventuelle d'un déficit immunitaire. Les titres d'anticorps humoraux, qui sont en corrélation avec la protection vaccinale, sont généralement atteints deux semaines après la vaccination, mais une certaine protection peut être acquise avant cette date.

Bien que l'on considère que l'immunité humorale joue un rôle déterminant dans la protection contre les infections, on reconnaît de plus en plus l'importance de l'immunité à médiation cellulaire, en particulier la réponse des lymphocytes T cytotoxiques aux éléments viraux internes, comme rempart contre les issues néfastes de la maladie, notamment celles qui sont associées à des variations dans les sous-types H (déviation et dérive)[51].

Étant donné l'évolution des virus grippaux au fil du temps, l'immunité conférée durant une saison ne permettra pas de prévenir à coup sûr une infection causée par une souche ayant subi une dérive antigénique. Pour cette raison, on modifie habituellement chaque année les composants antigéniques des vaccins, et on recommande une immunisation annuelle. Même si les souches vaccinales n'ont pas changé, la ré-immunisation confère une protection optimale pour la saison grippale à venir.

Il n'a pas été démontré que l'administration annuelle répétée du vaccin antigrippal nuit à la réponse immunitaire chez le sujet vacciné.

Le vaccin contre l'influenza peut induire la production de taux d'anticorps protecteurs chez un pourcentage important d'adultes et d'enfants présentant un déficit immunitaire, notamment les receveurs de greffe, les sujets atteints d'une maladie proliférative du système hématopoïétique ou lymphatique et les patients infectés par le VIH[52-56]. Selon la plupart des études, l'administration d'une deuxième dose de vaccin chez les personnes âgées et autres sujets dont la réponse immunitaire pourrait être compromise ne stimule pas l'immunité de façon cliniquement significative[55,57-60].

VTI contenant l'adjuvant MF59

L'ajout de l'adjuvant MF59, une émulsion huile dans eau, au vaccin antigrippal inactivé vise à intensifier et à élargir la réponse immunitaire. Les essais comparatifs randomisés ont montré que, chez les adultes de 65 ans et plus, Fluad® induisait une immunogénicité et une réactivité croisée supérieures à celles induites par les vaccins sous-unitaires sans adjuvant, et que l'amélioration de la réponse immunitaire était semblable bien que les résultats étaient moins constants par rapport au vaccin à virion fragmenté[28], lequel est le type de vaccin antigrippal le plus répandu au Canada. Les études qui ont comparé Fluad® au vaccin à virion fragmenté portaient généralement sur un vaccin appelé Mutagrip®, qui n'est pas offert au Canada. Par ailleurs, la seule étude qui a mis en parallèle Fluad® et Vaxigrip® [198] a permis d'observer des taux de séroprotection et de séroconversion similaires à l'égard du virus H3N2 et une réponse immunitaire supérieure à l'égard des virus H1N1 et de type B chez les sujets de moins de 75 ans. Chez ceux de 75 ans et plus, on a constaté des taux de séroprotection et de séroconversion supérieurs dans le cas des trois souches chez les sujets ayant reçu Fluad®. Cependant, on ne sait pas encore comment se traduiront ces observations d'ordre immunogénique dans la pratique clinique.

VTI intradermique

La peau est un organe qui assure une solide immunoprotection car elle renferme quantité de cellules dendritiques présentant des antigènes. On croit donc que le vaccin antigrippal administré par voie intradermique stimule l'immunité à médiation cellulaire ainsi que la production d'anticorps. Le vaccin intradermique Intanza® entraîne une réponse immunitaire comparable à celle que suscite le VTI, avec ou sans adjuvant, administré par voie intramusculaire bien que les résultats peuvent varier selon la méthode sérologique utilisée[26,61]. Les données de deux essais cliniques regroupant plus de 4 800 participants de 60 ans ou plus ont montré que la réponse immunitaire produite par

Intanza® était statistiquement supérieure à celle de Vaxigrip®, même si les différences dans les taux de séroprotection étaient faibles et que la pertinence sur le plan clinique demeurait incertaine. Aucune différence n'a été notée sur le plan de l'immunogénicité entre les sujets bien portants et ceux atteints d'une affection chronique[26]. Dans un essai clinique randomisé comparant Intanza® (VTI intradermique) à Fluad®, le premier s'est révélé non inférieur pour deux des souches virales du vaccin à l'aide de la méthode d'inhibition à l'hémaglutinine et pour trois souches selon la méthode d'hémolyse radiale simple[61].

VVAI

On croit que le VVAI (FluMist®), qui est administré par voie intranasale, entraîne une réponse immunitaire similaire à celle qui est induite lors d'une infection naturelle par un virus de type sauvage, procurant une immunité à la fois mucosale et générale. Les anticorps localisés dans les muqueuses protègent les voies respiratoires supérieures, et leur rôle protecteur pourrait être plus important que celui des anticorps sériques. En effet, des études cliniques d'efficacité ont fait état d'une protection en l'absence d'une réponse sérologique significative. Des études ont montrées que la réponse des anticorps (par le test d'inhibition de l'hémaglutinine) suite à l'administration du VVAI est prédictive de la protection (des détails sont fournis dans la déclaration supplémentaire sur le FluMist®). L'immunogénicité du VVAI chez les enfants et les adultes a été évaluée dans de nombreuses études[27]. Chez les enfants, l'immunogénicité du VVAI s'est avérée égale ou supérieure à celle du VTI pour les trois souches de virus, tandis que chez les adultes, le VTI conférait habituellement une protection plus efficace que le VVAI. On a observé des taux de séroconversion plus élevés chez les sujets séronégatifs au départ que chez les sujets initialement séropositifs tant parmi les enfants que parmi les adultes ayant reçu le VVAI, car l'immunité pré-existante peut nuire à la réponse du sujet à un vaccin à virus vivant[27].

Considérations au sujet des enfants

Il est recommandé d'administrer deux doses aux enfants de moins de 9 ans qui reçoivent le vaccin contre la grippe saisonnière pour la première fois[62-64]. Plusieurs chercheurs ont examiné la question de savoir s'il faut administrer ces deux doses initiales au cours de la même saison[4,65,66]. Englund *et coll.*[4,66] ont fait état de taux d'immunogénicité similaires chez les enfants de 6 à 23 mois, qu'ils aient reçu les deux doses au cours de la même saison ou de deux saisons consécutives, lorsque les souches incluses dans le vaccin étaient les mêmes, ou pratiquement les mêmes, d'une année à l'autre. Les taux de séroprotection contre le composant B étaient toutefois considérablement moins élevés lorsque la souche B était très différente[3,4]. Il faudra étudier plus avant la question de l'efficacité de la vaccination amorce-rappel lorsque la lignée de l'influenza de type B a subi un changement majeur d'une saison à l'autre[67].

Dans un récent essai randomisé contrôlé (ERC) mené auprès d'enfants de 6 à 23 mois ayant reçu le VTI durant la saison 2008-2009, on a observé une amélioration modérée de la réponse immunitaire sans augmentation de la réactogénicité lorsque deux doses complètes (0,5 ml) versus deux demi-doses (0,25 ml) de vaccin étaient administrées à des nourrissons de 6 à 11 mois qui n'avaient jamais été vaccinés contre l'influenza[68].

IV.3 Administration du vaccin antigrippal : posologie et calendrier

Étant donné la variété de vaccins antigrippaux actuellement disponibles, il est important que les praticiens connaissent les caractéristiques propres aux produits dont ils feront usage, notamment les indications d'âge, la voie d'administration, la posologie et le calendrier de vaccination. La posologie recommandée pour chacun des produits homologués est présentée au tableau 2.

Il n'est pas recommandé d'administrer les vaccins antigrippaux actuellement disponibles aux nourrissons de moins de 6 mois.

Les enfants de moins de 9 ans qui se font vacciner pour la première fois contre l'influenza saisonnière doivent recevoir deux doses du vaccin, qu'il s'agisse d'un VTI ou d'un VVAI, à au moins 4 semaines d'intervalle. D'ici à ce que de nouvelles données n'indiquent le contraire, les enfants admissibles de moins de 9 ans qui ont déjà reçu une dose ou plus de vaccin antigrippal saisonnier dans le passé devraient recevoir une dose par saison les années suivantes.

Comme il est peu probable que les enfants de 6 à 23 mois soient déjà sensibilisés au virus de l'influenza, il est justifié de veiller à ce que les deux doses du vaccin soient effectivement administrées aux enfants de ce groupe d'âge qui n'ont jamais été vaccinés.

Les nourrissons et les bambins sont particulièrement affectés par la maladie et leur réponse au VTI n'est pas aussi robuste que celle des enfants plus âgés. Certains pays (p. ex. en Europe) recommandent déjà d'administrer des doses complètes de vaccin aux jeunes enfants ou permettent la vaccination soit à demi-dose soit à dose complète. Le CCNI a examiné les données, publiées ou non, concernant l'administration de doses complètes de vaccin aux nourrissons, lesquelles font état d'une amélioration modérée de la réponse immunitaire sans augmentation de la réactogénicité. À la lumière de ces résultats et compte tenu du fait que cela simplifiera le calendrier de vaccination, **le CCNI recommande dorénavant que les enfants de 6 à 35 mois reçoivent la dose complète du VTI (0,5 ml)* au lieu de la demi-dose antérieurement recommandée (0,25 ml)***. Cette recommandation s'applique que l'on administre une ou deux doses à l'enfant[1].

Dans le cas des vaccins administrés par voie intramusculaire, on recommande de pratiquer l'injection dans le deltoïde chez les adultes et les enfants de 12 mois ou plus, et dans la région antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons de 6 à 12 mois. Le lieu d'injection recommandé pour Intanza®, qui est administré par voie intradermique à l'aide du système de micro-injection fourni avec le vaccin, est la région du deltoïde. Il faut choisir la préparation adéquate d'Intanza® : 9 µg/souche pour les adultes de 18 à 59 ans et 15 µg/souche pour les adultes de 60 ans ou plus.

Le VVAI (FluMist®) ne doit être administré que par voie intranasale; il ne faut donc pas l'injecter par voie intramusculaire ou intradermique. Il est offert en vaporisateur prérempli à usage unique contenant 0,2 ml de vaccin. En tenant le dispositif à la verticale, on vaporise environ la moitié (0,1 ml) du vaccin dans une narine. On retire ensuite le séparateur de dose pour vaporiser le reste du vaccin dans l'autre narine.

Tableau 2. Posologie recommandée pour les vaccins contre l'influenza, selon l'âge, pour la saison 2011-2012

	Posologie				
Groupe d'âge	VTI sans adjuvant	VTI contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®)	VTI pour administration intradermique (Intanza®)	VVAI (FluMist®)	Nombre de doses requises
6 à 23 mois	0,5 ml[1]	-	-	-	1 ou 2*
2 à 8 ans	0,5 ml	-	-	0,2 ml (0,1 ml par narine)	1 ou 2*
9 à 17 ans	0,5 ml	-	-	0,2 ml (0,1 ml par narine)	1
18 à 59 ans	0,5 ml	-	0,1 ml (9 µg/souche)	0,2 ml (0,1 ml par narine)	1
60 à 64 ans	0,5 ml	-	0,1 ml (15 µg/souche)	-	1
65 ans et plus	0,5 ml	0,5 ml	0,1 ml (15 µg/souche)	-	1

*On doit administrer deux doses du vaccin aux enfants âgés de 6 mois à moins de 9 ans qui n'ont jamais reçu le vaccin antigrippal saisonnier, à un intervalle d'au moins 4 semaines. Les enfants admissibles de moins de 9 ans qui ont déjà reçu une dose ou plus de vaccin antigrippal saisonnier dans le passé devraient recevoir une dose par saison les années suivantes.

[1] Ces informations diffèrent de la monographie du produit. Tel qu'indiqué dans le préambule de cette déclaration, les recommandations d'utilisation et d'autres renseignements dans le présent document peuvent différer des monographies du produit sur les feuillets fournis par les fabricants canadiens.

IV.4 Conditions d'entreposage

Le vaccin contre l'influenza doit être conservé à une température de 2 °C à 8 °C et ne doit pas être congelé.

IV.5 Administration simultanée d'autres vaccins

Le vaccin contre l'influenza, y compris le VVAI, peut être administré en même temps que d'autres vaccins inactivés ou vivants. Toutefois, après l'administration d'un vaccin vivant, tel que le VVAI antigrippal, il faut attendre au moins 4 semaines avant d'administrer un autre vaccin vivant.

Il est préférable de changer de membre pour l'injection de chaque vaccin. Lorsqu'il faut faire plusieurs injections au cours d'une même consultation, les injections données sur un même membre devraient se situer à au moins 2 cm l'une de l'autre. On doit utiliser un nouveau dispositif d'administration (aiguille et seringue) pour chaque injection.

Il y a un chevauchement considérable des groupes pour lesquels le vaccin contre l'influenza et le vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque sont recommandés. Lorsqu'ils administrent le vaccin contre l'influenza, les professionnels de la santé devraient en profiter pour vacciner les personnes admissibles contre le pneumocoque, conformément au *Guide canadien d'immunisation*[69].

IV.6 Effets secondaires

VTI

Le vaccin antigrippal inactivé ne peut pas causer la grippe car il ne contient pas de virus vivant. Dans le cas des vaccins pour administration intramusculaire, il se produit souvent chez les adultes une douleur au point d'injection pouvant persister jusqu'à deux jours, mais elle perturbe rarement les activités quotidiennes. On n'a observé aucune augmentation des cas de fièvre ni d'autres symptômes généraux chez les adultes en bonne santé qui ont reçu le VTI par rapport à ceux qui ont reçu un placebo.

Le VTI est sûr et bien toléré chez les enfants en santé. Des réactions locales bénignes, surtout une sensibilité au point d'injection, sont observées chez moins de 7 % des enfants en santé de moins de 3 ans. Une fièvre peut se produire après la vaccination chez un faible pourcentage d'enfants (12 % ou moins) vaccinés entre 1 et 5 ans.

Le VTI contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®) peut occasionner des réactions locales (douleur, érythème et induration) de façon notablement plus fréquente par comparaison aux vaccins sans adjuvant, mais ces réactions sont bénignes et temporaires. Les réactions généralisées (myalgie, céphalée, fatigue et malaise) associées à Fluad® surviennent à une fréquence comparable ou supérieure à celle qu'on observe avec les vaccins sans adjuvant et sont considérées comme d'intensité légère ou modérée, et passagères. Ces effets locaux et généraux ont été observés à des fréquences similaires lorsque Fluad® est ré-administré au cours des saisons grippales subséquentes. Les effets secondaires graves sont rares et se comparent à ceux d'autres vaccins[28].

Le VTI administré par voie intradermique (Intanza®) cause des réactions au point d'injection plus fréquentes et plus marquées (érythème, œdème, induration et prurit) que les vaccins administrés par voie intramusculaire, mais ces réactions sont en général légères et se résolvent spontanément en quelques jours. Les réactions générales associées à Intanza® sont similaires à celles qu'entraîne un vaccin administré par voie intramusculaire, sauf en ce qui concerne la myalgie, qui est moins fréquente avec Intanza®[26].

Les préparations vaccinales multidoses à virus inactivé homologuées au Canada (Fluviral®, Vaxigrip® et Fluzone®) contiennent d'infimes quantités de thimérosal, utilisé comme agent de conservation[70,71]. Des études de cohortes faites à partir de vastes 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 la survenue de troubles du développement neurologique, notamment les troubles du spectre autistique[72]. La question particulière de l'exposition du fœtus aux vaccins renfermant du thimérosal n'a toutefois pas été abordée par des études similaires de grande envergure. Malgré l'absence de données à l'appui d'un risque quelconque associé à un tel vaccin, les fabricants de vaccins antigrippaux du Canada s'efforcent actuellement de produire et de commercialiser des vaccins ne contenant pas de thimérosal. Tous les VTI à dose unique (de même que les VVAI) sont exempts de thimérosal.

Durant la saison grippale 2000-2001, on a reçu un nombre accru de rapports de cas de symptômes et de signes associés à l'administration du VTI, qui par la suite ont été décrits comme un syndrome oculo-respiratoire (SOR)[73]. La définition de cas est la suivante : apparition d'une rougeur oculaire bilatérale et/ou de symptômes respiratoires (toux, respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer ou à avaler, voix rauque ou mal de gorge) et/ou œdème facial survenant dans les 24 heures qui suivent la vaccination contre l'influenza. Le mécanisme physiopathologique qui sous-tend le SOR n'a pas été élucidé, mais est considéré comme distinct de l'allergie médiée par les IgE.

Près de 5 % à 34 % des patients qui ont déjà présenté un SOR peuvent connaître une récidive à la suite de la vaccination. Toutefois, la plupart des récidives sont moins graves que l'épisode initial, et les vaccinés se montrent disposés à se faire revacciner les années suivantes[74,75]. Les personnes revaccinées chez lesquelles il y a récidive du SOR ne connaîtront pas nécessairement d'autres épisodes de SOR lors d'une vaccination ultérieure. Rien n'indique dans les données sur les effets secondaires importants sur le plan clinique qu'il faille accorder la préférence à un vaccin plutôt qu'à un autre lorsqu'on revaccine une personne qui a déjà présenté un SOR.

VVAI

Le VVAI (FluMist®) est constitué de virus atténués qui ne peuvent se répliquer qu'à la température prévalant dans la muqueuse nasale. Les effets secondaires le plus souvent éprouvés par les personnes ayant reçu le VVAI sont la congestion nasale et l'écoulement nasal. Dans une grande étude sur l'efficacité du VVAI, la respiration sifflante a été observée plus fréquemment chez les sujets ayant reçu le VVAI que chez ceux qui ont reçu le VTI dans un seul cas, soit dans le groupe des enfants de moins de 24 mois[27].

Tant les enfants que les adultes peuvent excréter les virus vaccinaux après avoir reçu le VVAI. Des études ont montré que le virus contenu dans le vaccin peut être récupéré grâce à l'écouvillonnage nasal suite à la vaccination (c.-à-d. excrétion). La fréquence de l'excrétion diminue avec l'âge soit de 69 %, 44 %, 27 % et de 17 % chez les personnes âgées de 2 à 4 ans, de 5 à 8 ans, de 9 à 17 ans et de 18 à 49 ans qui excréteront le virus après avoir été vaccinés. L'excrétion est plutôt rare 11 jours suivant la vaccination bien que les enfants puissent excréter pour une période moyenne de 7,6 jours. L'excrétion virale est généralement insuffisante pour favoriser la contagion, bien que l'on ait observé de rares cas de transmission de virus vaccinaux excrétés par une personne vaccinée à une autre non vaccinée. On n'a pas signalé de cas de maladie grave chez les personnes non vaccinées qui ont été infectées par inadvertance par des virus vaccinaux. Aucun cas de transmission n'a été rapporté dans les établissements de santé[27].

Autres considérations concernant l'innocuité du vaccin

Les réactions allergiques au vaccin antigrippal sont rares et résultent d'une hypersensibilité à certains composants du vaccin. Veuillez consulter le Guide canadien d'immunisation[69] pour obtenir d'autres renseignements sur la vaccination et la prise en charge des effets secondaires, y compris l'anaphylaxie. Les aspects particuliers de la vaccination des personnes allergiques aux œufs sont abordés dans la prochaine section.

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) a été diagnostiqué chez des adultes à la suite de l'administration du vaccin contre l'influenza d'origine porcine en 1976, et des données montrent l'existence d'une relation causale entre le vaccin et le SGB durant cette saison[76].

À la suite d'une vaste recension des études publiées depuis 1976, l'Institute of Medicine des États-Unis a conclu qu'on ne disposait pas de données suffisantes pour confirmer ou infirmer l'existence d'une relation causale entre le SGB chez les adultes et les vaccins antigrippaux administrés après le programme de vaccination contre l'influenza porcine en 1976[77]. D'après une étude rétrospective des campagnes américaines de vaccination antigrippale de 1992 et de 1993, le risque relatif ajusté de SGB associé à la vaccination était de 1,7 (IC à 95 % : 1,0 à 2,8, $p = 0{,}04$)[78]. Ce constat rejoint les conclusions d'une étude plus récente réalisée au Canada sur une série de cas auto-appariés tirés de la base de données sur les soins de santé de l'Ontario, étude qui visait la période de 1992 à 2004[79]. Selon cette étude, le risque relatif estimé d'hospitalisation consécutive à un SGB dans les 2 à 7 semaines suivant la vaccination antigrippale était de 1,45, comparativement à la période de 20 à 43 semaines après la vaccination (IC à 95 % : 1,05 à 1,99, $p = 0{,}02$). L'étude ontarienne a également évalué l'incidence du SGB dans l'ensemble de la population ontarienne depuis 2000,

lorsqu'un programme universel d'immunisation antigrippale a été mis en place dans cette province : aucune hausse statistiquement significative des hospitalisations consécutives à un SGB n'a été observée[79].

D'après ces études, le risque absolu de SGB au cours de la période suivant la vaccination serait d'environ 1 cas en excès pour un million de sujets vaccinés par rapport au taux de SGB de base. L'analyse préliminaire des données de surveillance du SGB après la vaccination contre l'influenza pH1N1 aux États-Unis donne une estimation similaire : 0,8 cas de SGB en excès pour un million de doses administrées[80]. Il y a lieu de soupeser les avantages du vaccin antigrippal par rapport à ce très faible risque.

Dans une étude canadienne, l'incidence de base du SGB attribuable à n'importe quelle cause a été estimée à 2,02 cas pour 100 000 personnes-années en Ontario et à 2,30 cas pour 100 000 personnes-années au Québec[81]. Divers agents infectieux, tels que *Campylobacter jejuni*, le cytomégalovirus, le virus Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae*[82] et le virus de l'influenza lui-même [83,84], ont été associés au SGB. Un constat ressort systématiquement des séries de cas, à savoir la survenue d'une infection dans les 6 semaines précédant le diagnostic de SGB chez environ les deux tiers des patients[88].

Deux études semblent indiquer que le vaccin antigrippal peut exercer un effet protecteur contre le SGB. Tam *et coll.*[85] ont effectué une étude cas-témoins nichée dans une cohorte en utilisant les données de la United Kingdom General Practice Research Database pour la période 1991-2001. Les auteurs ont relevé des associations positives entre le SGB et l'infection par *Campylobacter*, le virus Epstein-Barr et le syndrome grippal au cours des deux mois précédents, de même que des preuves d'un effet protecteur de la vaccination antigrippale. Stowe *et coll.*[86] ont utilisé la méthode des séries de cas « auto-contrôlés » pour analyser le lien entre le SGB et le vaccin contre l'influenza et le syndrome grippal en utilisant les cas versés dans la même base de données du Royaume-Uni pour la période 1990-2005. Les auteurs ont observé une réduction du risque (non significative) de SGB après l'administration du vaccin contre l'influenza saisonnière plutôt qu'une augmentation du risque, mais le risque était grandement accru après un syndrome grippal, ce qui donne à penser qu'une infection respiratoire antérieure pourrait agir comme déclencheur.

IV.7 Contre-indications et précautions

Le vaccin contre l'influenza ne devrait pas être administré aux personnes qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique à une dose antérieure ou à l'un ou l'autre des composants du vaccin, sauf dans le cas des personnes allergiques aux œufs, comme on le verra en détail plus loin. Pour obtenir plus de renseignements sur l'innocuité des vaccins et l'anaphylaxie, on peut consulter le ***Guide canadien d'immunisation*** à l'adresse suivante : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p02-03-fra.php.

Il faudrait demander à un expert d'évaluer les risques et les avantages de la vaccination dans le cas des personnes qui ont déjà manifesté des symptômes graves des voies respiratoires inférieures (respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer) dans les 24 heures suivant la vaccination antigrippale, une réaction allergique apparente au vaccin ou tout autre symptôme (p. ex. constriction de la gorge, dysphagie) suscitant des craintes quant aux dangers de la revaccination. Ces conseils peuvent être fournis par les médecins hygiénistes locaux ou d'autres experts en maladies infectieuses, en allergologie/immunologie ou en santé publique.

Les sujets qui ont souffert d'un SOR, notamment ceux qui ont présenté des symptômes graves (rougeur bilatérale des yeux, toux, mal de gorge, voix rauque, œdème facial), mais sans symptômes des voies respiratoires inférieures, peuvent être revaccinés sans danger. Les personnes atteintes d'un SOR accompagné de symptômes des voies respiratoires inférieures devraient être évaluées par un expert, comme indiqué dans le paragraphe précédent. Les professionnels de la santé qui ne sont pas sûrs si une personne a souffert antérieurement d'un SOR ou bien a eu une réaction d'hypersensibilité médiée par les IgE devraient demander conseil. Compte tenu de la morbidité et de la mortalité considérables associées à l'influenza un diagnostic d'allergie au vaccin

contre l'influenza ne devrait être posé qu'après confirmation (possiblement au moyen d'un test cutané) par un spécialiste en allergologie ou en immunologie.

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

On ignore s'il existe une association causale entre la vaccination antigrippale et le risque accru de récidive du SGB chez les personnes ayant des antécédents de cette maladie, quelle qu'en soit la cause. Il semble prudent pour le moment d'éviter de vacciner contre l'influenza les personnes qui ont déjà présenté un SGB dans les 8 semaines suivant une vaccination antérieure.

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

Le traitement par un bêtabloquant n'est pas une contre-indication de 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 l'influenza.

Autres contre-indications et précautions concernant le VVAI (FluMist®)

FluMist® ne doit pas être administré aux enfants de moins de 24 mois en raison du risque accru de respiration sifflante. FluMist® ne doit pas être administré à des sujets atteints d'asthme grave (c.-à-d. ceux qui reçoivent une glucocorticothérapie orale ou des doses élevées de glucocorticoïdes en inhalation) ou ayant une respiration sifflante active (respiration sifflante ayant fait l'objet d'une intervention médicale au cours des 7 jours précédant la vaccination).

FluMist® ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents (2 à 17 ans) qui prennent de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou un médicament contenant de l'AAS en raison de l'association du syndrome de Reye à l'AAS et à l'infection par le virus de l'influenza de type sauvage. Il est recommandé de ne pas utiliser de médicaments contenant de l'AAS chez les enfants de moins de 18 ans pendant 4 semaines après la vaccination par FluMist®.

Comme FluMist® est un vaccin à virus vivant atténué et qu'on manque de données quant à son innocuité pour les femmes enceintes, il n'est pas recommandé pour cette population. Toutefois, il n'est pas contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

Pour la même raison (présence d'un virus vivant atténué), FluMist® n'est pas recommandé pour les personnes immunodéprimées. En raison du risque théorique de transmission, les personnes vaccinées doivent tenter d'éviter les contacts étroits avec des personnes gravement immunodéprimées (p. ex. les receveurs de greffe de moelle osseuse qui doivent être maintenus en isolement) pendant au moins 2 semaines après la vaccination.

Avant d'administrer FluMist®, il est recommandé d'attendre 48 heures après l'arrêt du traitement par des antiviraux contre l'influenza (p. ex. l'oseltamivir et le zanamivir) et d'attendre 2 semaines après la vaccination par FluMist® avant d'administrer des antiviraux contre l'influenza, à moins que cela ne soit indiqué sur le plan médical. Si des antiviraux sont administrés pendant cette période (entre 48 heures avant l'administration de FluMist® et 2 semaines après), il faut envisager une revaccination au moins 48 heures après l'arrêt du traitement antiviral.

Personnes allergiques aux œufs

Dans ses déclarations antérieures concernant l'influenza, le CCNI recommandait que les personnes présentant une hypersensibilité connue aux œufs médiée par les IgE (qui se manifeste par de l'urticaire, un œdème de la bouche et de la gorge, une difficulté à respirer, de l'hypotension ou un état de choc) ne reçoivent pas systématiquement le vaccin contre la grippe fabriqué dans des œufs. Or, un nombre croissant d'études montrent que la plupart des personnes allergiques aux œufs peuvent recevoir sans danger un vaccin antigrippal inactivé (VTI)[87-92]. Divers groupes professionnels ont formulé des recommandations à ce sujet[93,94].

James *et coll.*[87] ont administré le VTI à 83 sujets allergiques aux œufs (dont 27 avaient des antécédents de réactions anaphylactiques) et à 124 témoins. Les sujets allergiques ont été vaccinés selon un protocole en deux étapes (10 %, puis 90 % du vaccin) avec test cutané. Tous ces sujets ont bien toléré la vaccination, sans présenter de réaction allergique notable.

Chung *et coll.*[88] ont réalisé une étude rétrospective des dossiers médicaux d'enfants allergiques aux œufs qui avaient reçu le VTI selon un protocole en deux étapes, avec et sans test cutané. Aucun n'avait d'antécédents d'anaphylaxie aux œufs. On n'a observé aucune réaction anaphylactique ou réaction d'hypersensibilité multisystémique chez les 171 patients vaccinés. Des réactions locales (réaction papulo-érythémateuse au point d'injection) sont survenues chez 29 personnes, tandis que 7 sujets ont eu une réaction généralisée, p. ex. une respiration sifflante, une exacerbation de l'eczéma, une rougeur ou de l'urticaire au visage ou au thorax. Les auteurs ont conclu que 95 % à 97 % des sujets allergiques aux œufs ont toléré le vaccin antigrippal sans subir d'effets secondaires graves.

Dans le plus vaste essai à ce jour, Gagnon *et coll.*[89] se sont servis d'une cohorte de sujets canadiens pour étudier le vaccin monovalent anti-H1N1, sans test cutané préalable au vaccin. Durant la première phase de l'étude regroupant 830 personnes allergiques aux œufs (et des témoins appariés selon l'âge), 758 sujets allergiques (sans antécédents de réactions graves) ont reçu le vaccin en une seule dose, les 72 autres (ayant déjà eu des réactions marquées) le recevant en deux doses (10 %, puis 90 % du vaccin). Pour la deuxième phase, les chercheurs ont recruté 3 640 autres personnes se disant allergiques aux œufs, qui ont été vaccinées par des infirmières sous la supervision d'un médecin. Aucun des sujets n'a eu de réaction anaphylactique durant la première ou la deuxième phase de l'étude, mais quelques-uns ont éprouvé des symptômes d'allergie mineurs. À noter que le vaccin antipandémique monovalent contient normalement moins d'ovalbumine que les VTI saisonniers.

Greenhawt *et coll.*[90] ont aussi effectué une étude comparative prospective durant laquelle le vaccin anti-H1N1 2009 a été administré à 105 personnes allergiques aux œufs (dont 25 avaient des antécédents de réaction anaphylactique aux œufs) et à 19 témoins. L'âge des sujets variait de 6 mois à 24 ans. Au total, 3 sujets allergiques (2,4 %) et un témoin (5,2 %) ont dit avoir éprouvé des symptômes après la vaccination (éruptions cutanées), lesquels n'étaient pas caractéristiques d'une réaction allergique. Les 25 sujets qui avaient déjà eu une réaction anaphylactique aux œufs ont toléré le vaccin sans présenter de symptôme. Les 110 participants qui avaient besoin d'une dose de rappel ont reçu un vaccin issu d'un autre lot sans qu'aucun incident ne survienne.

Schuler *et coll.*[91] ont pour leur part réalisé une petite étude prospective de cohorte prévoyant l'administration du vaccin anti-H1N1 2009 à 62 enfants canadiens considérés comme à risque élevé de présenter une allergie aux œufs et de contracter le virus de l'influenza pH1N1. Les enfants étaient des patients d'un allergologue. Les sujets ont reçu une dose totale de vaccin de 0,5 ml, les enfants âgés de 6 mois à 9 ans recevant quant à eux reçu deux demi-doses (de 0,25 ml) à 4 semaines d'intervalle. Le premier vaccin a été administré en deux étapes (10 % de la dose, puis le reste) et le deuxième, s'il était nécessaire, en une seule injection. Quatre réactions ont été observées après l'administration de la première dose, notamment un cas d'hyporéactivité, qui s'est résolu spontanément après une brève période d'observation au service des urgences. On a signalé une réaction après l'administration de la deuxième dose, qui a été traitée à l'aide de médicaments. Toutes les réactions se sont résolues sans incident, et il n'y a eu aucun cas d'anaphylaxie.

Enfin, Howe *et coll.*[92] ont fait une étude rétrospective de 5 ans portant sur des enfants allergiques aux œufs qui étaient âgés de 6 à 36 mois au moment où ils ont reçu leur premier VTI ou subi leur premier test d'allergie aux œufs. Ils ont constaté que 135 des 140 sujets (96 %) ont reçu le VTI sans complications marquées (5 n'ont pas été vaccinés). Des 17 enfants qui avaient déjà eu une réaction anaphylactique aux œufs, 14 ont reçu le VTI sans problème (3 n'ont pas été vaccinés). Une évaluation prospective du cas de 69 enfants allergiques aux œufs et de 14 autres non allergiques lors de la saison grippale de 2009-2010 n'a révélé aucune réaction allergique grave; seuls 2 enfants allergiques et 2 non allergiques ont présenté de légers symptômes d'allergie. Aucun des enfants ayant des antécédents de réaction anaphylactique aux œufs n'a eu de réaction allergique au VTI. Selon l'évaluation du risque de réaction, on a administré le vaccin en une ou en deux étapes.

Dans plusieurs de ces études, on a évalué la validité et la prévisibilité du test cutané préalable au vaccin intégré dans le protocole de vaccination, et on a conclu que ce test était inutile car il ne permet pas de prédire la tolérance au vaccin[87,88,90,92].

La quantité d'ovalbumine contenue dans les vaccins antigrippaux fabriqués dans des œufs peut varier d'une année à l'autre, d'une préparation vaccinale à l'autre ou d'un lot à l'autre[87,95,96]. Les vaccins homologués au Canada doivent cependant être conformes à la norme européenne en ce qui concerne leur concentration d'ovalbumine, laquelle est actuellement de < 1,2 µg/ml, soit la quantité associée à un faible risque d'effets secondaires[89].

Après un examen approfondi, le CCNI a conclu que **les personnes allergiques aux œufs peuvent recevoir le VTI antigrippal sans avoir subi au préalable de test cutané, selon le résultat d'une évaluation du risque de réaction allergique grave, qui guidera le choix de la méthode de vaccination. (Recommandation du CCNI, catégorie A)**[1]

Les données sur la question étant insuffisantes, il n'est pas recommandé pour le moment d'administrer FluMist® aux personnes allergiques aux œufs. Toutefois, la quantité d'ovalbumine contenue dans FluMist® est très faible et une étude est en cours à ce sujet. Nous réévaluerons donc l'emploi de FluMist® lorsque les nouvelles données seront publiées.

Selon la Société canadienne d'allergie et d'immunologie clinique (SCAIC), l'allergie aux œufs se définit par des symptômes immédiats, 1 à 2 heures après l'exposition, tels que l'urticaire et l'œdème de Quincke, des symptômes respiratoires, gastro-intestinaux ou cardio-vasculaires, en plus des résultats de tests d'allergie de confirmation (test cutané ou d'IgE spécifique aux œufs)[93]. Le risque de réaction allergique grave ou d'anaphylaxie chez les personnes allergiques aux œufs peut être déterminé par l'évaluation des antécédents du sujet à cet égard. La SCAIC divise les patients allergiques aux œufs en deux catégories, soit ceux qui sont à **faible risque de réaction allergique grave** (réaction gastro-intestinale ou cutanée légère, ingestion de petites quantités d'œufs tolérée ou résultat positif au test cutané ou d'IgE spécifique aux œufs sans connaissance de l'exposition aux œufs) et ceux qui sont à **risque accru de réaction allergique grave** (réaction respiratoire ou cardio-vasculaire antérieure, urticaire généralisée ou asthme mal maîtrisé).

Deux approches sont possibles pour l'administration du vaccin antigrippal aux personnes allergiques aux œufs, selon leur degré de risque de réaction allergique[93]. Les personnes à faible risque peuvent être vaccinées contre l'influenza à l'aide d'une dose administrée en une seule injection. L'approche graduelle en deux étapes est préconisée pour les personnes à risque accru de réaction allergique grave. Ces deux protocoles sont décrits comme suit :

1) **Dose complète** – La dose complète de vaccin est administrée en une seule injection, sans épreuve initiale. Il faut garder le patient en observation pendant 30 minutes après l'administration pour détecter d'éventuels symptômes.

2) **Dose en deux étapes** – La dose est administrée en deux étapes. On commence par une dose d'épreuve initiale correspondant à 10 % de la dose complète indiquée pour l'âge du sujet, suivie de 30 minutes d'observation. En l'absence de symptômes, ou en présence de symptômes qui se résolvent spontanément, on administre le reste du vaccin, soit 90 % de la dose, et on surveille le sujet pendant encore 30 minutes. S'il y a une réaction grave ou prolongée après l'administration de la dose initiale, il faut interrompre la vaccination et réévaluer la nécessité de vacciner le sujet contre l'influenza.

Dans les cas où l'on hésite fortement à suivre les recommandations ci-dessus chez un patient qui, par ailleurs, présente un risque de complications liées à l'influenza, il peut s'avérer nécessaire d'adresser le sujet à un allergologue. Si le sujet n'appartient pas à un groupe à risque élevé, on pourra réévaluer la nécessité de la vaccination.

Les enfants qui tolèrent la dose initiale et qui ont besoin d'une deuxième dose du vaccin antigrippal au cours de la même saison peuvent recevoir la dose suivante en une seule injection, sans épreuve préalable. Il doit s'agir du même produit, mais pas nécessairement du même lot.

[1] Ces informations diffèrent de la monographie du produit. Tel qu'indiqué dans le préambule de cette déclaration, les recommandations d'utilisation et d'autres renseignements dans le présent document peuvent différer des monographies du produit sur les feuillets fournis par les fabricants canadiens.

La personne qui administre le vaccin doit discuter des risques d'éventuelles réactions, y compris d'anaphylaxie après la période d'observation. Les personnes allergiques aux œufs qui reçoivent le vaccin antigrippal doivent toutes être surveillées durant la période recommandée de 30 minutes, qui pourra être prolongée (jusqu'à 60 minutes) comme mesure de précaution dans le cas des personnes à risque accru. Il faut avoir accès sans délai au traitement d'urgence et au matériel de réanimation requis pour faire face à une réaction anaphylactique grave.

Il faut réévaluer chaque année le cas des personnes allergiques aux œufs avant de leur administrer le vaccin antigrippal et choisir la démarche de la dose complète ou de la dose administrée en deux étapes en fonction de leur risque de réaction grave.

Ces recommandations concernant les personnes allergiques aux œufs remplacent les conseils sur la vaccination antigrippale en cas d'allergie aux œufs énoncés dans la 7e édition du Guide canadien d'immunisation (2006).

V. Recommandations relatives au vaccin antigrippal pour la saison 2011-2012

V. 1 Considérations générales

L'objectif national du programme de vaccination contre l'influenza au Canada est de prévenir les infections grippales graves et leurs complications, y compris le décès[97]. Par conséquent, le CCNI recommande que, pour le vaccin contre l'influenza saisonnière, la priorité soit accordée aux personnes qui présentent un risque élevé de complications liées à l'influenza, à celles qui pourraient leur transmettre la grippe et à celles qui fournissent des services communautaires essentiels. Il encourage néanmoins tous les Canadiens pour lesquels il n'existe aucune contre-indication à se faire vacciner chaque année.

Le choix des souches virales à inclure dans le vaccin élaboré annuellement se fonde sur les caractéristiques antigéniques des souches actuelles et des souches émergentes du virus grippal. Pour la saison 2011-2012 dans l'hémisphère Nord, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande que le vaccin trivalent contienne une souche analogue à A/California/7/2009(H1N1), une souche analogue à A/Perth/16/2009(H3N2) et des antigènes analogues à B/Brisbane/60/2008 (lignée Victoria)[6]. Les trois composants sont les mêmes que ceux inclus dans le vaccin antigrippal de la saison 2010-2011. Il se peut que des fabricants de vaccins préfèrent utiliser des souches équivalentes sur le plan antigénique en raison de leurs propriétés de croissance.

Tous les fabricants de vaccins antigrippaux au Canada ont confirmé à la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques de Santé Canada que les vaccins qui seront commercialisés au Canada pendant la saison grippale 2011-2012 contiendront les trois souches antigéniques recommandées par l'OMS.

Le vaccin contre l'influenza doit être administré chaque année pour offrir une protection optimale. Les titres d'anticorps qui offrent une protection sont généralement atteints deux semaines après la vaccination et déclinent normalement au cours de l'année. En raison de la dérive antigénique continuelle d'un ou de plusieurs virus grippaux prédominants, une nouvelle préparation – modifiée chaque année en fonction des souches les plus courantes en circulation – permet d'offrir une protection optimale. Même si les souches incluses dans le vaccin restent les mêmes, comme c'est le cas en 2011-2012, la vaccination annuelle maintient la protection optimale. Bien que la production initiale d'anticorps contre certains composants du vaccin antigrippal puisse être plus faible chez les personnes âgées, une recension récente de la littérature n'a pas permis d'établir que le déclin des taux d'anticorps était plus rapide chez les personnes âgées que chez les groupes plus jeunes[98].

Les dispensateurs de soins de santé pourront offrir le vaccin contre l'inifluenza dès qu'il sera disponible, étant donné que l'activité grippale saisonnière peut commencer dès le début de novembre dans l'hémisphère Nord. La décision concernant le moment exact de la vaccination dans un endroit ou une région géographique donnée devrait être prise en fonction des facteurs épidémiologiques locaux (activité grippale, moment et intensité), des moments

opportuns pour la vaccination ainsi que des considérations liées aux programmes. Pour obtenir d'autres conseils concernant le moment indiqué pour les programmes de vaccination antigrippale, on peut consulter les médecins hygiénistes locaux. Même s'il est préférable de donner le vaccin avant le début de la saison grippale, on peut quand même administrer ce vaccin jusqu'à la fin de la saison. Les travailleurs de la santé (TS) doivent profiter de toutes les occasions qui se présentent pour administrer le vaccin contre l'influenza aux personnes à risque qui n'ont pas été vaccinées pendant la saison en cours, même après l'observation d'une activité grippale dans la collectivité.

Les risques et avantages de la vaccination antigrippale devraient être abordés avant la vaccination, de même que les risques associés au fait de ne pas se faire vacciner.

V.2 Personnes pour qui le vaccin est recommandé

Les vaccins antigrippaux actuels homologués au Canada sont immunogènes, sûrs et comportent peu d'effets secondaires. Le vaccin contre l'influenza peut être administré à toute personne de 6 mois et plus pour laquelle il n'y a pas de contre-indications.

Pour que les programmes de vaccination puissent réduire la morbidité et la mortalité associées à l'influenza, ils doivent cibler les personnes qui présentent un risque élevé de complications grippales, celles qui pourraient leur transmettre la grippe et celles qui fournissent des services communautaires essentiels (voir le tableau 3).

Ces personnes demeurent la cible prioritaire des programmes de vaccination antigrippale au Canada. Toutefois, l'influenza saisonnière qui frappe les personnes qui ne sont pas nécessairement considérées comme à risque élevé de complications (personnes en bonne santé âgées de 2 à 64 ans) entraîne aussi une morbidité et des coûts sociétaux importants. Le CCNI encourage donc également tous les Canadiens à se faire vacciner contre l'influenza.

À noter que la catégorie faisant l'objet de considérations spéciales dans la déclaration de 2010-2011 a été éliminée, car on constate que les risques accrus liés à la pandémie pour des groupes particuliers n'existent plus. Deux des groupes que le CCNI avait désignés comme méritant une attention spéciale en 2010 (les personnes atteintes d'obésité morbide et les Autochtones) sont maintenant inscrits sur la liste des personnes à risque élevé du tableau 3. La saison grippale reprenant un parcours plus habituel, les enfants de 2 à 4 ans ont été retirés de la liste des personnes pour qui le vaccin est recommandé. Le CCNI a amorcé un examen systématique des données disponibles concernant les personnes bien portantes de 2 à 64 ans et fera part de ses recommandations sur le vaccin antigrippal saisonnier une fois cet examen terminé. D'ici là, les provinces et territoires dotés de programmes de vaccination universelle et étendue des enfants contre l'influenza saisonnière pourront maintenir ces programmes.

Tableau 3. Personnes pour qui le vaccin antigrippal pour la saison 2011-2012 est recommandé*

Personnes présentant un risque élevé de complications liées à l'influenza ou plus susceptibles de devoir être hospitalisées

- Adultes (y compris les femmes enceintes) et enfants atteints d'une des affections chroniques suivantes :
  - › maladies cardiaques ou pulmonaires (notamment dysplasie bronchopulmonaire, fibrose kystique et asthme);
  - › diabète sucré ou autres maladies métaboliques;
  - › cancer, troubles liés à l'immunodépression (résultant d'une maladie sous-jacente ou d'un traitement);
  - › néphropathie;
  - › anémie ou hémoglobinopathie;
  - › affections qui compromettent l'évacuation des sécrétions respiratoires ou qui sont associées à une augmentation du risque d'aspiration;
  - › obésité morbide (IMC ≥ 40);
  - › affections qui nécessitent un traitement prolongé par l'AAS (aspirine) chez les enfants et les adolescents.
- Résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge.
- Personnes de 65 ans et plus.
- Enfants en bonne santé de 6 à 23 mois.
- Femmes enceintes en santé (le risque d'hospitalisation liée à l'influenza augmente avec la durée de la gestation; il est plus élevé au cours du 3e trimestre que du 2e trimestre).
- Autochtones.

Personnes qui pourraient transmettre l'influenza à des sujets à risque élevé

- Travailleurs de la santé et autres dispensateurs de soins dans des établissements et en milieux communautaires qui, par leurs activités, pourraient transmettre l'influenza aux sujets à risque élevé de complications.
- Contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes à risque élevé de complications liées à l'influenza, que ces dernières aient été vaccinées ou non :
  - › contacts familiaux de personnes à risque élevé énumérées dans la section ci-dessus;
  - › contacts familiaux des nourrissons de moins de 6 mois, qui sont à risque élevé de complications grippales, mais pour qui il n'existe actuellement aucun vaccin contre la grippe;
  - › membres d'un ménage devant accueillir un nouveau-né durant la saison grippale.
- Personnes qui ont régulièrement soin d'enfants de moins de 24 mois, que ce soit à la maison ou à l'extérieur.
- Personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex. équipage de navire).

Autres

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

*Remarque : On encourage aussi les personnes en bonne santé de 2 à 64 ans pour lesquelles il n'y a pas de contre-indications à se faire vacciner contre l'influenza, même si elles n'appartiennent pas à l'un des groupes prioritaires susmentionnés.

V. 2.1 Personnes présentant un risque élevé de complications liées à l'influenza ou plus susceptibles de devoir être hospitalisées

Adultes (y compris les femmes enceintes) et enfants atteints de certaines maladies chroniques. Un certain nombre d'affections chroniques sont associées à un risque accru de complications liées à l'influenza ou pourraient entraîner une exacerbation de la maladie chronique. Citons entre autres les maladies cardiaques ou pulmonaires (notamment la dysplasie bronchopulmonaire, la fibrose kystique et l'asthme), le diabète ou d'autres maladies métaboliques, le cancer, les troubles liés à l'immunodépression (résultant d'une maladie sous-jacente ou d'un traitement), les néphropathies, l'anémie et les hémoglobinopathies, de même que les affections qui compromettent l'évacuation des sécrétions respiratoires et sont associées à une augmentation du risque d'aspiration. On a inclus dans cette catégorie les enfants et les adolescents (de 6 mois à 18 ans) atteints de maladies traitées pendant de longues périodes par l'AAS en raison de la possibilité d'un risque accru de syndrome de Reye associé à l'influenza.

Obésité morbide – Avant la pandémie de 2009, l'obésité n'était pas associée à un risque accru de complications liées à l'influenza. Toutefois, une association potentielle entre l'apparition de symptômes grippaux sévères et l'obésité a été signalée durant la première vague de la pandémie de l'influenza H1N1[99]. D'autres études d'observation de cas aux États-Unis, au Mexique, au Canada, en Australie et en Nouvelle-Zélande ont fait état par la suite d'un nombre excédentaire de cas de maladie grave (c.-à-d. admission dans une unité de soins intensifs [USI], ventilation mécanique nécessaire) chez les personnes obèses, en particulier chez celles qui souffraient d'obésité morbide (indice de masse corporelle [IMC] ≥ 40)[100-103].

Dans son rapport d'intervention rapide[7], l'ACMTS fait état de deux recensions systématiques[104,105] examinant le lien entre l'obésité et les complications graves chez les patients hospitalisés en raison d'une infection par le virus de l'influenza A (H1N1). Fezeu *et coll.*[104] ont effectué une méta-analyse de 6 études transversales, dont 5 abordaient la question du lien entre l'obésité morbide (IMC ≥ 40) et l'admission à une USI ou le décès. Les données estimatives sommaires regroupées de ces études indiquent que l'obésité morbide augmente de manière significative le risque d'admission à une USI ou de décès (RC de 2,01, IC à 95 % : 1,29-3,14, $p < 0{,}002$). Le fait d'être obèse (IMC ≥ 30) était également associé à une hausse de plus du double du risque d'être admis à une USI ou de décéder, mais ces résultats n'étaient pas significatifs sur le plan statistique (RC de 2,14, IC à 95 % : 0,92-4,99, $p < 0{,}07$). L'échantillon comprenait 3 059 adultes et enfants.

Falagas *et coll.*[105] ont examiné 15 études décrivant la première vague de la pandémie de l'influenza A H1N1 dans l'hémisphère Sud et ont résumé leurs observations sous forme descriptive. L'obésité était présente chez 1,5 % des patients atteints d'un SG grave, chez 1,8 % des cas confirmés en laboratoire, chez 1,6 % à 13,3 % des personnes hospitalisées, chez 28,5 % à 44 % des patients admis à l'USI et dans 14,5 % à 21,9 % des cas de décès. La proportion de cas d'obésité morbide chez les personnes obèses était de 13,3 % pour les cas de SG, de 16,7 % pour les cas confirmés en laboratoire, de 33 % pour les admissions à l'USI et de 57,2 % pour les décès.

L'ACMTS a aussi recensé 22 études non randomisées qui ont traité de la question de l'association entre l'obésité et les complications graves de l'influenza pandémique. Bien qu'on ait observé un lien entre l'obésité morbide et les complications graves de l'influenza dans bon nombre de ces études, les résultats étaient parfois divergents. Les résultats sont présentés en détail dans le rapport d'intervention rapide de l'ACMTS[7].

Des chercheurs viennent à nouveau de se pencher sur l'association entre l'obésité et les complications graves de l'influenza saisonnière. Kwong *et coll.*[106] ont effectué une étude de cohorte couvrant 12 saisons grippales et regroupant 82 545 répondants aux enquêtes sur la santé de la population de l'Ontario. Ils ont examiné le lien entre l'IMC déclaré par le répondant et les hospitalisations en raison de certaines maladies respiratoires. Ils ont constaté que les sujets obèses étaient plus nombreux que les autres à être hospitalisés en raison d'une affection respiratoire durant la saison grippale et que le risque augmentait avec l'IMC. Parmi les sujets affichant un IMC ≥ 35, le lien était présent tant chez ceux qui ne présentaient pas d'autres facteurs de risque (RC de 5,10; IC à 95 % : 2,53-10,24) que chez ceux qui en présentaient un autre (RC de 2,11; IC à 95 % : 1,10-4,06). Les auteurs concluent que les personnes morbidement

obèses, qu'elles souffrent ou non d'une maladie chronique, présentent un risque accru d'être hospitalisées en raison d'une affection respiratoire durant la saison grippale.

Le CCNI reconnaît que l'information sur l'association entre l'obésité et les complications grippales évolue sans cesse et encourage la réalisation d'autres recherches à ce sujet. Toutefois, en se basant sur les données faisant état d'un risque accru tant pour l'influenza saisonnière que pour l'influenza pandémique, le CCNI recommande d'inclure les personnes souffrant d'obésité morbide (IMC ≥ 40) sur la liste des personnes devant être vaccinées en priorité. On peut aussi envisager d'offrir le vaccin aux autres adultes obèses. Le CCNI souligne qu'on ne s'attend pas à ce qu'il soit nécessaire de mesurer le poids ou l'IMC d'une personne pour appliquer cette recommandation.

Résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge. Ces résidents présentent souvent un ou plusieurs problèmes de santé chronique, et leur milieu de vie peut être propice à la propagation de la maladie.

Personnes de 65 ans et plus. Le nombre estimatif d'hospitalisations attribuables à l'influenza dans ce groupe d'âge varie de 125 à 228 pour 100 000 personnes en santé[107], et les taux de mortalité augmentent avec l'âge[108].

Enfants en bonne santé de 6 à 23 mois. Les enfants de ce groupe d'âge courent un plus grand risque d'être hospitalisés pour une grippe que les enfants plus âgés et les jeunes adultes bien portants. L'hospitalisation est la plus fréquente chez les enfants de moins de 2 ans, les taux estimatifs établis par diverses études en Amérique du Nord variant de 90 à 1 000 admissions pour 100 000 enfants en santé[109,110]. Le risque atteint un maximum chez les très jeunes enfants. Ces taux d'hospitalisation sont semblables ou supérieurs à ceux des personnes de 65 ans et plus, bien qu'aucune comparaison en fonction du nombre de jours d'hospitalisation ou d'autres indicateurs de la gravité n'ait été effectuée; il faut également tenir compte des différences relatives aux méthodes et au contexte pour estimer les taux attribuables à la grippe. La vaccination antigrippale des enfants plus âgés est efficace[30-32], mais peu d'essais ont été menés chez les enfants de 6 à 23 mois. Le CCNI est bien conscient que le nombre d'études, tout comme le nombre de participants aux essais, chez les enfants de ce groupe d'âge sont limités, surtout en ce qui concerne les essais sur l'efficacité, et que le rapport coût-efficacité des programmes de vaccination universels dans ce groupe d'âge est fonction d'hypothèses connexes[111]. Le CCNI encourage fortement la réalisation d'autres recherches sur ces sujets. Néanmoins, sur la foi des données existantes indiquant un taux élevé d'hospitalisations associées à la grippe chez les enfants en santé de moins de 24 mois, le CCNI recommande l'inclusion des enfants de 6 à 23 mois parmi les personnes qui doivent recevoir en priorité le vaccin contre l'influenza.

Femmes enceintes. Les femmes enceintes atteintes d'une des affections chroniques mentionnées au tableau 1 courent un plus grand risque de complications liées à l'influenza et le CCNI recommande de les considérer comme un groupe devant recevoir en priorité le vaccin à n'importe quel stade de la grossesse.

Plusieurs études concluent à un risque lié à l'influenza chez les femmes enceintes en santé et des résumés sont disponibles [112-118]. Comme des critères de substitution de l'influenza (p. ex., hospitalisation en raison d'un syndrome grippal et affections respiratoires ou cardio-pulmonaires) plutôt que l'influenza confirmée en laboratoire, ont été déclarés, il est difficile de connaître le véritable risque attribuable à la grippe. Dans certaines études, il est également difficile d'évaluer la part attribuable aux affections concomitantes, car ces dernières ne sont pas toujours présentées séparément. Il serait utile d'évaluer plus avant les conséquences de l'influenza saisonnière chez les femmes enceintes en bonne santé et leur fœtus.

Toutes les études comportant une analyse stratifiée selon l'âge gestationnel montrent que le risque lié à l'influenza n'est pas distribué également dans tous les trimestres de grossesse[119-121]. Dans ces études, le taux d'hospitalisations associées à l'influenza n'augmente pas de façon significative au cours du premier trimestre d'une grossesse normale, mais s'accroît plus tard durant la grossesse, le taux le plus élevé étant atteint durant le troisième trimestre[119-121]. Dans l'article fréquemment cité de Neuzil *et coll.* publié en 1997 qui porte sur près de 20 saisons grippales, le risque d'hospitalisation

pour une affection cardio-pulmonaire durant la saison grippale n'était significativement supérieur au taux chez les femmes non enceintes qu'après la 21e semaine de gestation[119]. Dodds *et coll.* (Canada) et Neuzil *et coll.* (É.-U.) ont fait état de taux excédentaires d'hospitalisations associées à l'influenza de 40 et 100 pour 100 000 femmes-mois, respectivement, durant le troisième trimestre, taux comparables à ceux observés chez des personnes adultes non enceintes atteintes d'une affection concomitante[119-120]. Il faut prendre en considération les différences quant aux méthodes et aux contextes dans lesquels on a estimé les taux attribuables à l'influenza au moment de faire ces comparaisons.

Les données épidémiologiques les plus robustes mettant en évidence une hausse du taux de mortalité lié à l'influenza durant la grossesse sont tirées des pandémies de 1918, de 1957 et de 2009[122-124]. Il y a eu au Canada 4 décès de femmes enceintes (toutes à leur troisième trimestre de grossesse) durant la première vague de la pandémie de l'influenza H1N1 et les taux d'hospitalisation et d'admission à une USI ont été nettement plus élevés chez les femmes enceintes que chez les autres femmes en âge de procréer, surtout chez celles qui en étaient à leur troisième trimestre de grossesse[125]. Aucune hausse de la mortalité maternelle par suite des dérives antigéniques de 1968 et 1977 n'a été décrite. À l'exception des rapports de cas et d'une étude écologique menée en Grande-Bretagne durant une seule saison[126], les données épidémiologiques n'ont montré aucune augmentation de la mortalité maternelle associée à l'influenza saisonnière[112,119,127-131].

La production d'anticorps contre le VTI chez les femmes enceintes ne devrait pas différer de celle des femmes non enceintes.

On présume que le passage transplacentaire des anticorps maternels protège le nouveau-né. Plusieurs études d'observation ont examiné cette hypothèse du point de vue épidémiologique; elles ont donné des résultats variables fondés sur des affections non spécifiques, comme une atteinte respiratoire aiguë[112,132-134].

En septembre 2008, Zaman *et coll.* ont publié le premier essai randomisé contrôlé (ERC) visant à évaluer l'efficacité du vaccin antigrippal administré au cours du troisième trimestre de la grossesse[135]. Dans cette étude, 340 femmes enceintes du Bangladesh ont été réparties au hasard afin de recevoir soit le VTI, soit le vaccin antipneumococcique durant le troisième trimestre de leur grossesse. Au total, 300 mères ont fait l'objet d'un suivi pendant la période allant de deux semaines après la vaccination prénatale jusqu'à l'accouchement, et 316 mères ont été suivies à partir de l'accouchement jusqu'à ce que leurs enfants aient atteint l'âge de 24 semaines. Au cours de la saison grippale prolongée dans les pays tropicaux décrits, l'efficacité du VTI contre les maladies respiratoires avec fièvre était de 36 % (IC à 95 % : 4-57) chez les mères et de 29 % (IC à 95 % : 7-46) chez leurs nourrissons. L'efficacité du vaccin contre l'infection grippale confirmé en laboratoire chez les nourrissons de mères immunisées ayant fait l'objet d'un suivi pendant 6 mois était de 63 % (IC à 95 % : 5-85). Cette étude fournit la première preuve par ERC que le VTI administré durant la grossesse protège à la fois la mère et l'enfant. D'autres études sont nécessaires afin de déterminer à quel point on peut extrapoler ces résultats et les appliquer à différentes situations : saisons au cours desquelles il existe différents mélanges de souches du virus et de composants du vaccin, activité grippale dans les zones tempérées versus activité grippale dans les zones tropicales et différentes traditions en matière de soins aux membres de la famille/nourrissons ou en matière d'allaitement maternel. Des études de suivi ont révélé que la vaccination de la mère s'est traduite par la présence de titres d'anticorps contre les sous-types de l'influenza A chez une bonne proportion des mères et de leurs nouveau-nés[136]. Les données après 6 mois de suivi montrent que les niveaux protecteurs d'anticorps sériques contre les sous-types de l'influenza A acquis passivement peuvent être beaucoup plus élevés chez les nourrissons des mères vaccinées que chez ceux des mères témoins jusqu'à l'âge de 20 semaines.

Ces travaux ont été validés par les résultats d'un essai portant sur le VTI administré à des femmes enceintes de réserves autochtones Navajo et Apache[137]. Les auteurs de cette étude d'observation comparative ont suivi une cohorte de 1 169 paires mère-enfant durant 3 saisons grippale. La vaccination antigrippale des mères a été associée à une réduction de 41 % du risque d'infection par le virus de l'influenza confirmée en laboratoire et à une baisse de 39 % du risque d'hospitalisation pour cause de SG chez les enfants nés de mères vaccinées par comparaison aux enfants nés de mères

non vaccinées. Les nourrissons des mères vaccinés affichaient à la naissance et à l'âge de 2 ou 3 mois des titres d'anticorps inhibiteurs de l'hémagglutinine nettement plus élevés que ceux des enfants des mères non vaccinées, pour les huit souches virales examinées.

L'innocuité du vaccin antigrippal durant la grossesse a récemment été examinée[138]. La surveillance passive n'a mis en lumière aucune inquiétude éventuelle liée à des effets secondaires graves consécutifs à la vaccination antigrippale chez les femmes enceintes. L'analyse des effets secondaires observés chez les femmes enceintes ayant reçu le VTI et le VVAI et signalés au Vaccin Adverse Event Reporting System (VAERS) des États-Unis de 1990 à 2009 ne fait état d'aucune complication inhabituelle durant la grossesse, ni pour la mère ni pour le fœtus[139]. Les données abondantes tirées de la pandémie de 2009 ont eu un effet rassurant en ce sens qu'aucun signal d'alerte ne s'est manifesté à l'usage du vaccin anti-H1N1, avec ou sans adjuvant, chez un nombre très élevé de femmes enceintes, soit plus de 100 000 au Canada et plus de 488 000 en Europe[140,141]. À ce jour, les études en cours n'ont révélé aucun effet néfaste chez la mère ou le fœtus associé à la vaccination antigrippale[115]. Cependant, la taille de l'échantillon cumulatif à ce jour est faible, spécialement en ce qui concerne le premier trimestre de gestation[131,132,142-146]. Des évaluations systématiques plus poussées permettraient d'enrichir les connaissances à ce sujet.

La morbidité maternelle grave (c.-à-d. l'hospitalisation) durant la saison grippale incite à recommander l'administration du VTI saisonnier aux femmes enceintes en santé, étant donné que les taux d'hospitalisations associées à l'influenza augmentent avec la durée de la gestation après le premier trimestre.

Autochtones – L'appartenance à la population autochtone est depuis longtemps associée à un risque accru de complications de la grippe, y compris le décès[147,148]. Un constat similaire a été effectué durant la pandémie de l'influenza A (H1N1) de 2009. Les populations autochtones du Canada, de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande présentaient un taux d'hospitalisation et de mortalité liées au virus pH1N1 3 à 8 fois plus élevé que celui de l'ensemble de la population[149].

Aux États-Unis, les taux de mortalité liés à l'influenza pH1N1 parmi les Amérindiens et les Autochtones de l'Alaska (AAA) ont été recensés pour les 12 États où vivent la moitié des AAA du pays[150]. Environ 3 % de la population totale de ces 12 États sont des AAA. En tout, 426 décès dus au virus pH1N1 ont été signalés par les 12 États entre le 15 avril et le 13 novembre 2009, dont 9,9 % (n = 42) sont survenus chez les AAA. Le taux de mortalité global ajusté en fonction de l'âge chez les AAA était de 3,7 pour 100 000 habitants par comparaison à 0,9 pour 100 000 habitants parmi l'ensemble des autres groupes ethniques ou raciaux, ce qui correspond à un ratio de 4,0. Les taux de mortalité pour 100 000 habitants selon le groupe d'âge étaient de 3,5 chez les enfants de 4 ans et moins, de 1,1 chez les enfants et les jeunes de 5 à 24 ans, de 4,2 chez les adultes de 25 à 64 ans et de 7,2 pour les personnes de 65 ans et plus. Dans tous les groupes d'âge, les taux de mortalité associés à l'influenza étaient plus élevés chez les AAA que dans toutes les autres populations combinées.

Dans une étude cas-témoins réalisée auprès de Manitobains infectés par le virus pH1N1, les Autochtones étaient plus nombreux que le reste de la population à souffrir d'une infection grave (RC de 6,52, IC à 95 % : 2,04–20,8) quand on comparait les patients admis à l'USI (maladie grave) et ceux qui étaient soignés dans la collectivité[151]. On a observé une augmentation similaire du risque de maladie grave chez les Autochtones hospitalisés (RC pour les admissions à l'USI de 3,23, IC à 95 % : 1,04–10,1). Dans cette analyse, les données ont été ajustées pour tenir compte de l'âge, du sexe, de la vie en milieu urbain/rural et du revenu.

Une étude canadienne[101] portant sur 168 cas d'infection à pH1N1 admis dans 38 USI pour adultes et enfants entre le 16 avril et le 12 août 2009 n'a pas permis de détecter de différences statistiquement significatives dans la survie selon l'origine autochtone. La collectivité autochtone était cependant sur-représentée parmi les cas de maladie grave due au virus pH1N1 durant la période d'évaluation. Selon une étude d'observation[152] regroupant 57 enfants admis dans 9 USI du Canada en raison d'une infection à pH1N1, 14 de ces patients (24,6 %) étaient d'origine autochtone, alors que les Autochtones ne représentent que 3,8 % de la population canadienne (15,5 % au Manitoba). Toutefois, une fois hospitalisés, les enfants autochtones de cette étude

ne présentaient plus un risque accru d'être admis à l'USI. Une analyse rétrospective[153] des hospitalisations en raison d'une infection à pH1N1 au Canada signalées à l'ASPC a révélé que l'incidence de complications non graves (hospitalisation sans admission à l'USI ni décès) et de complications graves (admission à l'USI ou décès) était beaucoup plus élevée chez les Autochtones que parmi la population générale. Cependant, la proportion de patients autochtones hospitalisés ayant présenté des complications non graves par opposition à des complications graves était sensiblement la même que celle qu'on a observée dans l'ensemble de la population.

On croit que le risque accru de maladie grippale grave parmi la population autochtone est dû à de multiples facteurs : forte prévalence de maladies chroniques (comme le diabète, les maladies pulmonaires chroniques et l'insuffisance rénale terminale)[150], obésité, délais dans l'accès aux soins de santé et plus grande vulnérabilité aux maladies en raison de logements insalubres et surpeuplés[154-156]. La recherche visant à déterminer si ce risque accru pourrait être attribuable à un mécanisme biologique sous-jacent propre aux Autochtones a donné lieu à certaines hypothèses, mais n'a pas donné de résultats concluants[151,157].

Se fondant sur le corpus de données faisant état d'un taux accru d'hospitalisation et de mortalité liées à l'influenza chez les Autochtones, le CCNI recommande l'inclusion des Autochtones parmi les personnes qui doivent recevoir en priorité le vaccin contre l'influenza. Il faut porter une attention spéciale aux problèmes socio-économiques et à l'isolement géographique si l'on veut surmonter les obstacles logistiques et atteindre cet objectif[147].

V.2.2 Personnes susceptibles de transmettre l'influenza à des sujets à risque élevé de complications grippales ou d'hospitalisation

Les personnes qui pourraient transmettre l'influenza à des sujets à risque élevé devraient être vaccinées tous les ans, que ces sujets aient été vaccinés ou non. En plus de diminuer leur propre risque de contracter l'influenza, la vaccination des dispensateurs de soins de santé réduit le risque de décès et d'autres complications graves chez les patients dont ils prennent soin[158-164]. La vaccination des dispensateurs de soins de santé et des résidents est associée à une diminution du risque d'éclosion de SG[165]. Les personnes qui sont les plus susceptibles de transmettre l'influenza à ceux qui risquent de souffrir de complications ou d'être hospitalisés en raison de l'influenza sont les suivantes :

- **Dispensateurs de soins de santé et d'autres soins dans des établissements et en milieux communautaires.** Ce groupe comprend les visiteurs réguliers, le personnel d'urgence, les personnes qui ont des contacts avec des sujets vivant en établissement ou dans des résidences de soins de longue durée, les personnes qui dispensent des soins à domicile à des sujets appartenant à un groupe à risque élevé et les étudiants des services de santé connexes.
- **Contacts familiaux (adultes et enfants) des personnes à risque élevé de complications de l'influenza, que ces dernières aient été vaccinées ou non.** Ce groupe comprend les contacts familiaux des personnes à risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à l'influenza qui ont été déjà mentionnés, les contacts familiaux des nourrissons de moins de 6 mois (qui sont à risque élevé de complications grippales, mais pour lesquels aucun vaccin contre l'influenza n'a été approuvé) et les membres d'un ménage devant accueillir un nouveau-né durant la saison grippale.
- **Personnes qui ont régulièrement soin d'enfants de moins de 24 mois, que ce soit à la maison ou à l'extérieur.**
- **Personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex. équipage de navire).**

V.2.3 Autres

- **Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels.** On devrait encourager la vaccination de ces personnes afin que leurs activités habituelles soient perturbées le moins possible durant les épidémies annuelles. Les employeurs et leurs employés adultes en bonne santé devraient envisager la vaccination annuelle, car il a été établi qu'elle contribuait à réduire l'absentéisme dû aux maladies respiratoires et à d'autres maladies.
- **Personnes en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de l'influenza aviaire durant les activités d'abattage.** Ces personnes peuvent courir un plus grand risque de contracter l'influenza aviaire en raison de leur exposition au virus durant l'opération d'abattage[166-169]. Dans certains pays[170] et

certaines provinces, on recommande la vaccination antigrippale annuelle des travailleurs de ce secteur en invoquant le fait qu'en théorie, cette vaccination pourrait prévenir l'infection de ces personnes par des souches virales humaines de l'influenza et ainsi réduire le risque de réassortiment des gènes des virus humain et aviaire advenant une co-infection par le virus de l'influenza aviaire chez ces travailleurs[171]. On peut définir le contact direct comme une exposition suffisante à la volaille infectée pour favoriser la transmission du virus de l'influenza aviaire à la personne exposée. Les sujets visés sont ceux qui font l'abattage, ainsi que tous ceux qui sont directement exposés au virus de l'influenza aviaire, notamment les vétérinaires et les inspecteurs. Les anticorps protecteurs contre les souches du virus humain contenues dans le vaccin n'apparaissent pas avant 14 jours, environ. Pour obtenir plus d'information sur les problèmes de santé humaine liés aux éclosions d'influenza aviaire au Canada, on peut consulter les recommandations de l'ASPC à l'adresse suivante : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/daio-enia/index-fra.php.

V.2.4 Autres commentaires concernant la vaccination contre l'influenza

- **Vaccination des personnes en santé de 2 à 64 ans.**
  On encourage toutes les personnes âgées de 2 à 64 ans à se faire vacciner, même si elles n'appartiennent pas à l'un des groupes prioritaires susmentionnés. D'après une recension systématique des ERC effectués chez des enfants et des adultes en bonne santé, le vaccin inactivé contre l'influenza peut prévenir près de 70 % à 90 % des infections grippales confirmées en laboratoire[30-34]. Une récente méta-analyse des ERC menés depuis 1966 a révélé que chez les jeunes adultes, l'efficacité du vaccin était de 80 % (IC à 95 % : 56-91) contre l'infection grippale confirmée en laboratoire lorsque cette efficacité était mesurée pour des saisons durant lesquelles le vaccin concordait avec les virus en circulation; l'efficacité était de 50 % (IC à 95 % : 27-65) pour d'autres saisons durant lesquelles le vaccin ne concordait pas avec les virus en circulation, bien qu'on s'attende à ce que le degré de protection conféré varie selon le degré de discordance, le mélange des virus en circulation et d'autres facteurs[34].
- Avant que les États-Unis ne recommandent la vaccination universelle, comme nous le verrons plus loin, l'American Academy of Family Physicians et l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) préconisait la vaccination antigrippale annuelle systématique des adultes de 50 ans et plus. La prévalence des affections à risque élevé augmente à partir de 50 ans, alors que le taux de vaccination antigrippale des Américains de ce groupe d'âge atteints d'affections chroniques à risque élevé est faible. Peut-être que des lignes directrices fondées sur l'âge permettraient mieux d'atteindre les personnes présentant une maladie chronique; une analyse réalisée à ce sujet a permis de conclure que cette approche était rentable[172].
- **Voyageurs**
  Les voyageurs atteints d'une maladie chronique ou présentant d'autres facteurs de risque inclus parmi les indications du vaccin antigrippal devraient être vaccinés (voir le tableau 3). Les voyageurs en santé sont aussi invités à recevoir le vaccin. Les préparations ou produits vaccinaux préparés expressément pour l'hémisphère Sud ne sont pas disponibles actuellement au Canada, et le degré de concordance entre les composants recommandés du vaccin destiné à l'hémisphère Sud et ceux des produits canadiens disponibles varie. Pour plus de renseignements sur les conseils aux voyageurs concernant la prévention de l'influenza, on peut consulter la déclaration du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) (http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/05pdf/acs-dcc3102.pdf[173].

V.3 Choix du vaccin

Étant donné la récente homologation de plusieurs nouveaux vaccins, dont certains conçus pour améliorer l'immunogénicité chez des groupes d'âge particuliers, le choix d'un vaccin n'est plus chose simple. Quelques études comparatives ont été réalisées[174], mais d'autres seraient nécessaires.

La décision d'inclure certains vaccins antigrippaux dans les programmes provinciaux ou territoriaux subventionnés par les fonds publics dépendra de multiples facteurs tels que l'évaluation des coûts-avantages et d'autres critères relatifs aux programmes et aux opérations tels que le coût, la durée limite d'entreposage du produit et l'élaboration de stratégies de mise en oeuvre.

Le tableau 4 résume les recommandations actuelles du NACI concernant le choix d'un vaccin antigrippal pour différents groupes d'âge et groupes à risque. Les paragraphes qui suivent donnent plus de précisions sur ces recommandations ainsi qu'une brève justification pour chacune d'elles.

Tableau 4. Choix du vaccin antigrippal pour certains groupes d'âge et certains groupes à risque (en l'absence de contre-indications)

Groupes d'âge	Types de vaccin disponibles*	Vaccin privilégié (le cas échéant)		Commentaires
		Personnes en santé	Personnes souffrant d'une maladie chronique	
Enfants de 6 à 23 mois	VTI			Seul le VTI est disponible
Enfants de 2 à 17 ans	VTI VVAI	VVAI	VTI VVAI	Enfants immunodéprimés : • Le VVAI n'est pas recommandé
Adultes de 18 à 59 ans	VTI VTI-ID (9 µg) VVAI	VTI VTI-ID (9 µg) VVAI	VTI ou VTI-ID (9 µg)	Adultes immunodéprimés : • Envisager la présentation à 15 µg du VTI-ID, • Le VVAI n'est pas recommandé
Adultes de 60 à 64 ans	VTI VTI-ID (15 µg)	VTI VTI-ID (15 µg)	VTI VTI-ID (15 µg)	
Adultes de 65 ans et plus	VTI VTI-ID (15 µg) VTI avec l'adjuvant MF59	VTI VTI-ID (15 µg) VTI avec l'adjuvant MF59	VTI VTI-ID (15 µg) VTI avec l'adjuvant MF59	
Femmes enceintes	VTI VTI-ID (9 µg)	VTI VTI-ID (9 µg)	VTI VTI-ID (9 µg)	

***Légende :** VTI = vaccin trivalent inactivé contre l'influenza (pour administration IM); VTI-ID = vaccin trivalent inactivé contre l'influenza pour administration intradermique; VVAI = vaccin à virus vivant atténué contre l'influenza

Enfants âgés de 6 à 23 mois

Pour le moment, seul le VTI est disponible pour ce groupe d'âge.

Enfants âgés de 2 à 17 ans

Tant le VTI que le VVAI (FluMist®) peuvent être administrés aux enfants âgés de 2 à 17 ans, qu'ils souffrent ou non d'une maladie chronique.

Selon les données portant sur l'efficacité et l'immunogénicité, le CCNI recommande de privilégier le VVAI chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans bien portants. Les données disponibles indiquent que le VVAI serait préférable au VTI pour cette tranche de population bien que le CCNI reconnaisse que d'autres considérations concernant les programmes pourraient avoir un impact sur la mise en œuvre de cette recommandation dans les programmes subventionnés par les fonds publics.

Dans le cas des enfants atteints de maladies chroniques, les données sont insuffisantes pour recommander le VVAI plutôt que le VTI[27]. Le VVAI n'est pas recommandé pour les enfants immunodéprimés ou pour ceux qui souffrent d'asthme grave (c.-à-d. ceux qui reçoivent une glucocorticothérapie orale ou des doses élevées de glucocorticoïdes en inhalation) ou ayant une respiration sifflante active (respiration sifflante ayant fait l'objet d'une intervention médicale au cours des 7 jours précédant la vaccination), mais il peut être administré aux enfants dont l'asthme est bénin et stable.

Adultes de 18 à 59 ans

Il y a maintenant sur le marché trois types de vaccins pour les adultes âgés de 18 à 59 ans : le VTI, le VTI administré par voie intradermique (VTI-ID) et le VVAI.

Pour les adultes bien portants de ce groupe d'âge, le CCNI considère que l'un ou l'autre des trois types de vaccin constitue un choix acceptable (à moins de contre-indications) et, par conséquent, n'en privilégie aucun. Les données des essais cliniques ont montré que le VTI-ID (9 µg/souche) est non inférieur sur le plan statistique au VTI (Vaxigrip®) pour chacune de trois souches virales[26]. Certaines données semblent indiquer que le VTI serait plus efficace que le VVAI chez les adultes en santé, mais les études ne sont pas unanimes sur ce point[27].

En ce qui concerne les adultes de ce groupe d'âge souffrant de maladies chroniques, on peut utiliser le VTI ou le VTI-ID. Les données sur l'emploi du VTI-ID parmi cette population sont limitées; toutefois, elles semblent indiquer que le TIV-ID est sans danger et au moins aussi immunogène que le VTI chez les personnes atteintes d'une maladie chronique hyporéactives au vaccin[26]. Si on choisit d'administrer le VTI-ID à des adultes immunodéprimés, il est préférable d'opter pour la présentation à 15 µg afin d'améliorer la réponse immunitaire. Pour le moment, le CCNI conclut qu'il ne dispose pas de suffisamment de données pour recommander l'emploi du VVAI chez les adultes souffrant de maladies chroniques, surtout si l'on tient compte du fait que, selon certaines études, le VTI assurerait une meilleure réponse immunitaire dans ce groupe d'âge[27]. Le VVAI n'est pas recommandé pour les adultes immunodéprimés.

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

Adultes de 60 à 64 ans

Les vaccins disponibles pour les adultes de 60 à 64 ans, souffrant ou non d'une maladie chronique, sont le VTI et le VTI-ID (15 µg/souche).

Le CCNI a conclu qu'il ne dispose pas de suffisamment de données pour privilégier l'emploi du VTI par rapport au VTI-ID, ou l'inverse, dans ce groupe d'âge, car il n'y a pas d'étude portant sur l'efficacité du VTI-ID. Les données de deux essais cliniques auprès d'adultes de 60 ans et plus semblent indiquer que la réponse immunitaire au VTI-ID est statistiquement supérieure à celle qu'induit le VTI (Vaxigrip®), bien que l'importance clinique des différences observées reste à démontrer[26]. On n'a pas noté de différence dans l'immunogénicité entre les personnes atteintes d'une affection chronique et les personnes en bonne santé qui ont reçu le VTI-ID (les personnes immunodéprimées étaient exclues de l'étude)[26].

Adultes de 65 ans et plus

Trois types de vaccin sont disponibles pour les adultes de 65 ans et plus : le VTI, le VTI-ID (15 µg/souche) et le VTI contenant l'adjuvant MF59.

Pour le moment, le CCNI conclut qu'il ne dispose pas de suffisamment de données pour recommander l'emploi de l'un plutôt que l'autre de ces vaccins chez les adultes de 65 ans et plus[26,28].

Aucune étude n'a été publiée sur l'efficacité du VTI-ID ou celle du VTI contenant l'adjuvant MF59. Toutefois, selon les quelques études d'observation qui ont été effectuées, il semble que le risque d'hospitalisation en raison de l'influenza et de ses complications pour les personnes âgées soit moindre chez les sujets ayant reçu Fluad® que chez ceux qui n'ont pas été vaccinés ou ceux qui ont reçu un vaccin sous-unitaire sans adjuvant. Ces études comportent cependant des limites méthodologiques importantes, qui compliquent leur interprétation[28].

Des essais randomisés contrôlés (ERC) ont montré que, chez les adultes de 65 ans et plus, Fluad® entraînait une immunogénicité et une réactivité croisée supérieures à celles induites par les vaccins sous-unitaires sans adjuvant et que l'amélioration de la réponse immunitaire était semblable mais moins constante par rapport au vaccin à virion fragmenté[28]. Le vaccin pour administration intradermique Intanza® entraîne une réponse immunitaire comparable à celle que suscite le VTI, avec ou sans adjuvant, administré par voie intramusculaire[26,61]. Les données de deux essais cliniques regroupant plus de 4 800 participants de 60 ans ou plus ont montré que la réponse immunitaire produite par Intanza® était statistiquement supérieure à celle de Vaxigrip®, même si les différences dans les taux de séroprotection étaient faibles. La pertinence clinique de ces résultats pour le VTI-ID et le VTI contenant l'adjuvant MF59, en ce qui concerne la protection contre l'infection grippale confirmée en laboratoire, est inconnue.

Femmes enceintes

Tant le VTI que le VTI-ID (9 µg) sont disponibles pour les femmes enceintes. Le CCNI considère que les deux types de vaccins sont acceptables.

Étant donné la disponibilité du VTI, le CCNI ne recommande pas l'administration du VVAI, qui est un vaccin à virus vivant atténué, aux femmes enceintes.

VI. Stratégies visant à atténuer l'impact de l'influenza

La vaccination est reconnue comme la pierre angulaire de la prévention et de l'atténuation de l'influenza chez les personnes qui courent un grand risque de maladie grave ou de décès dus à l'infection par le virus grippal ou à ses complications.

En plus de la protection directe que confère le vaccin à ceux qui le reçoivent, de nouvelles données indiquent que la vaccination offrirait une protection indirecte aux autres membres de la famille ou de la collectivité. Une récente étude randomisée portant sur des grappes de cas a été menée au sein de communautés huttériennes du Canada[175]. Elle visait à comparer les taux de grippe confirmée en laboratoire chez les membres non vaccinés de communautés huttériennes où les enfants avaient reçu le vaccin antigrippal (vaccination de 83 % des enfants de 3 à 15 ans), avec ceux de collectivités où les enfants avaient reçu le vaccin contre l'hépatite A. L'efficacité du vaccin antigrippal pour ce qui était de prémunir contre l'influenza les personnes non vaccinées a été de 61 % (IC à 95% : 8–81). Il faut tenir compte des différences existant entre les Huttériens et les autres collectivités au chapitre de la mixité sociale, en particulier entre les groupes d'âge, avant d'extrapoler ces résultats à d'autres contextes.

Des essais effectués dans des écoles et des études d'observation laissent entendre que la vaccination d'enfants en bonne santé permettrait de réduire la transmission de l'influenza [176-182]. Selon un examen systématique de la littérature à ce sujet, certaines données montrent que la vaccination d'enfants et d'adolescents bien portants peut réduire les effets d'une épidémie de l'influenza. Toutefois, des lacunes dans la conception ou l'exécution des études font qu'il est difficile de quantifier les bienfaits d'une telle intervention pour la collectivité[183]. Les études qui ont porté sur la protection indirecte que la vaccination des TS confère aux patients sont décrites à la section VII.

Malgré les avantages connus de la vaccination, les taux de vaccination antigrippale chez les personnes pour qui le vaccin est recommandé sont sous-optimaux. D'après l'Enquête nationale sur la vaccination des adultes de 2008, le taux de couverture vaccinale chez les adultes de 18 à 64 ans atteints d'une maladie chronique n'était que de 35,8 % (IC à 95 % : 34,1-37,6) (données non publiées, Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, ASPC). Cette enquête montre également que les personnes âgées (65 ans et plus) ne vivant pas en établissement affichent un taux de vaccination plus élevé, puisque 66,5 % d'entre elles (IC à 95 % : 62,4-70,6) avaient reçu le vaccin antigrippal au cours de la dernière année. Les taux de vaccination dans ces deux groupes ont légèrement diminué depuis l'enquête de 2006, restant en deçà de l'objectif national de 80 % pour les adultes de moins de 65 ans atteints d'une maladie chronique et les personnes âgées[97].

Kwong ***et coll.*** ont comparé les taux de vaccination contre l'influenza de l'Ontario à ceux d'autres provinces depuis l'introduction dans cette province du Programme universel de vaccination contre l'influenza (PUVI) en 2000[184]. Les données sur les taux de vaccination ont été tirées du cycle 1996-1997 de l'Enquête nationale sur la santé de la population (ENSP) et des cycles 2000-2001, 2003 et 2005 de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC). Entre le taux estimé avant la création du PUVI en 1996-1997 et le taux moyen de vaccination après la création du PUVI, le taux de vaccination pour les membres de familles âgés de 12 ans et moins a augmenté de 20 points (de 18 % à 38 %) en Ontario, comparativement à 11 points (de 13 % à 24 %) dans les autres provinces (p = 0,001). Pour les personnes de moins de 65 ans, l'augmentation des taux de vaccination était plus forte en Ontario que dans les autres provinces, alors que pour les personnes de 75 ans et plus, l'augmentation était plus faible en Ontario.

Kwong ***et coll.*** ont aussi étudié les résultats cliniques de l'Ontario en les comparant aux résultats de d'autres provinces ne possédant pas de programme universel de vaccination[184]. Les auteurs ont constaté que le nombre de décès, d'hospitalisations et de consultations médicales attribuables à l'influenza a connu une diminution plus importante en Ontario que dans les autres provinces. Le programme universel de vaccination a également été associé à une baisse des ordonnances d'antibiotiques pour traiter la grippe de 64 % supérieure à celle observée dans les autres provinces qui avaient maintenu des programmes ciblés[185]. Selon une évaluation économique du programme ontarien, ce dernier présente un rapport coût-efficacité différentiel de 10 797 $ par année de vie pondérée par la qualité gagnée; on a conclu que la vaccination universelle contre la grippe saisonnière était une intervention intéressante sur le plan économique[186].

En février 2010, l'ACIP des États-Unis a recommandé la vaccination universelle contre l'influenza saisonnière de tous les Américains âgés de 6 mois et plus, à partir de la saison grippale 2011–2012[187,188]. Plusieurs raisons ont été invoquées pour justifier l'extension du programme : données démontrant que la vaccination antigrippale annuelle est sans danger et qu'elle constitue une mesure de prévention efficace pouvant bénéficier à tous les groupes d'âge, recommandations actuelles englobant déjà 85 % de la population, ignorance de la part de bon nombre de personnes qu'elles présentent des facteurs de risque et survenue de complications chez certains adultes dont les facteurs de risque n'avaient pas été reconnus. On craignait également que le virus pH1N1 continue de circuler durant la saison 2010-2011 et qu'une proportion considérable des jeunes adultes ne soit pas encore immunisée contre ce virus, qui est associé à un risque de complications plus élevé dans ce groupe d'âge que ce qu'on observe normalement dans le cas de l'influenza saisonnière.

Avant de formuler des recommandations qui pourraient élargir les programmes de vaccination à l'échelle nationale, le CCNI souhaite procéder à un examen systématique attentif des données requises et des données disponibles, et les interpréter dans le contexte des buts et des objectifs déjà établis par consensus au Canada[97]. Comme c'est le cas avec d'autres nouveaux vaccins, on suivra ce processus pour déterminer s'il y a lieu d'étendre les programmes de vaccination antigrippale à d'autres groupes dans la population. Le résumé final de cette analyse, pour ce qui touche l'extension des programmes de vaccination des enfants ou d'autres groupes, sera rendu public dès que possible. D'ici là, le CCNI continue d'encourager tous les Canadiens à recevoir le vaccin antigrippal.

Il est possible que les faibles taux d'utilisation tiennent au fait que le système de santé n'offre pas le vaccin et que les sujets qui devraient être vaccinés refusent de l'être parce qu'ils craignent les effets indésirables de cette mesure ou qu'ils croient à tort que le vaccin est inefficace ou inutile. Les TS et leurs employeurs ont le devoir de promouvoir activement, de mettre en œuvre et de respecter les recommandations relatives à la vaccination contre l'influenza afin de réduire le risque d'infection et de complications au sein des populations vulnérables dont ils s'occupent. Les programmes d'éducation à l'intention des TS et de la population devraient traiter des doutes répandus au sujet du risque de maladie chez les TS, leurs familles et les patients, de l'efficacité du vaccin et de ses effets indésirables.

La recommandation faite par un professionnel de la santé joue un rôle majeur dans la décision de se faire vacciner. La plupart des sujets à risque élevé sont déjà suivis par un médecin et devraient être vaccinés à l'automne, lors d'une consultation régulière. Au nombre des stratégies qui permettent d'accroître la couverture vaccinale de la population, mentionnons les suivantes :

- Mise en place de politiques permanentes dans les établissements permettant aux infirmières d'administrer le vaccin et vaccination simultanée du personnel et des résidents des maisons de soins infirmiers et des ESLD. Dans ces milieux, les taux de vaccination sont plus élevés lorsqu'un seul employé, autre qu'un médecin, organise le programme, qu'il existe des politiques écrites portant sur les divers aspects du programme et qu'on adopte une politique visant à obtenir, au moment de l'admission, un consentement valable pour les années ultérieures.
- Vaccination des personnes à risque élevé au moment de leur congé de l'hôpital ou d'une consultation aux urgences.
- Promotion de la vaccination antigrippale dans les cliniques fréquentées par les groupes à risque élevé (p. ex. cliniques d'oncologie, de cardiologie, de pneumologie ou d'obstétrique).
- Établissement de centres de vaccination ponctuelle dans les écoles, dans les administrations provinciales et territoriales qui offrent gratuitement le vaccin aux enfants d'âge scolaire. La vaccination à l'école est associée à des taux de vaccination plus élevés parmi les enfants d'âge scolaire[189] et il existe des stratégies assurant la mise en place de programmes efficaces dans les écoles[190,191].
- Recours aux journaux de quartier, à la radio, à la télévision et aux autres médias, notamment les nouveaux médias sociaux, ainsi qu'aux lignes d'information sur l'influenza, et collaboration avec les pharmaciens et les médecins spécialistes pour la diffusion d'information sur les avantages et les risques de la vaccination antigrippale.
- Envoi de rappels électroniques aux TS, envoi par la poste de lettres de rappel aux patients ou utilisation d'autres méthodes de relance pour le repérage des patients externes à risque élevé.
- Distribution de cartes de rappel que les patients portent sur eux.
- Amélioration de l'accès, pour le personnel des établissements et les personnes âgées vivant dans la collectivité, aux séances de vaccination (p. ex. par la mise en œuvre de programmes itinérants).
- Organisation d'activités, telles que des foires de vaccination et des concours de vaccination entre établissements.
- Travail auprès de différents groupes culturels en vue de la planification et de la mise en œuvre de programmes efficaces.
- Intégration de la vaccination antigrippale dans les soins dispensés à domicile.

VII. Vaccination des travailleurs de la santé

La vaccination contre l'influenza apporte des bienfaits tant aux TS qu'aux patients dont ils prennent soin. Malheureusement, le nombre de TS qui se font vacciner est souvent bien inférieur au nombre attendu. Selon l'Enquête nationale sur la vaccination des adultes, le taux de vaccination chez les TS s'élevait en 2008 à 67,8 % (IC à 95 % : 63,3-72,4), un taux légèrement inférieur à celui de 69,9 % (IC à 95 % : 66,6-73,2) obtenu en 2006 (données non publiées, Centre de l'immunisation et maladies respiratoires infectieuses, ASPC), ce qui reste bien en deçà de l'objectif national de 80 % de vaccination des TS[97].

La transmission de la grippe entre des TS infectés et leurs patients vulnérables est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importante. Des études ont démontré que les TS atteints de la grippe continuent souvent à travailler et peuvent ainsi transmettre le virus de l'influenza aux patients comme à leurs collègues. Dans une étude, 59 % des TS dont les résultats aux tests sérologiques indiquaient qu'ils avaient récemment contracté la grippe ne se rappelaient pas avoir été malades, ce qui donne à penser que nombre d'entre eux avaient eu une infection subclinique[192]. Ces personnes ont continué à travailler, risquant ainsi de transmettre l'infection à leurs patients. Dans deux autres études, les TS ont signalé 4 à 10 fois plus de journées de maladie respiratoire que de journées d'absence du travail en raison d'une maladie respiratoire. Ainsi, de nombreux TS auraient travaillé alors qu'ils étaient malades et potentiellement contagieux[164,193]. De plus, l'absentéisme des TS qui sont atteints de la grippe entraîne des coûts économiques supplémentaires et, dans certains cas, pourrait compromettre la prestation de soins de santé en raison de la pénurie de travailleurs de remplacement.

Quatre ERC effectués dans des ESLD ont révélé que la vaccination des TS est associée à des baisses importantes de la mortalité chez les résidents. Potter ***et coll.***[159] ont constaté que la vaccination des TS dans des centres de soins gériatriques de longue durée était associée à des réductions de la mortalité totale chez les patients, qui est passée de 17 % à 10 % (RC de 0,56, IC à 95 % : 0,40-0,80), et des taux de SG (RC de 0,57, IC à 95 % : 0,34-0,94). La vaccination des patients n'était pas associée à des effets significatifs sur la mortalité. Carman ***et coll.***[161] ont étudié 20 hôpitaux de soins de longue durée pour personnes âgées et ont obtenu des taux de mortalité de 13,6 % chez les patients d'hôpitaux où le vaccin contre l'influenza avait été administré au personnel comparativement à 22,4 % dans les hôpitaux où il n'y avait pas eu de vaccination (RC de 0,58, IC à 95 % : 0,40-0,84, p = 0,014). Hayward ***et coll.***[158] ont observé des diminutions significatives de la mortalité chez les résidents durant la première année de leur étude dans des maisons de soins du R.-U. où le vaccin contre l'influenza avait été offert aux employés, par rapport aux taux relevés dans les maisons où le personnel n'avait pas été immunisé (différence dans les taux : -5,0 pour 100 résidents, IC à 95 % : -7,0-2,0), ainsi qu'une baisse significative des taux de SG (p = 0,004), des consultations d'omnipraticien pour un SG (p = 0,008) et d'hospitalisation pour un SG (p = 0,009). Aucune différence n'a été relevée durant les périodes d'absence d'activité grippale ou durant la deuxième année d'étude. Lemaitre ***et coll.***[162] ont examiné 40 maisons de soins infirmiers et constaté que les taux de mortalité chez les résidents étaient de 20 % inférieurs (p = 0,02) dans les établissements où le personnel avait été vacciné par rapport aux établissements témoins, et qu'il existait une corrélation étroite entre la couverture vaccinale des employés et la mortalité toutes causes confondues chez les résidents (coefficient de corrélation de 0,42, p = 0,007). Dans les centres où le personnel avait été vacciné, le taux de SG chez les résidents était de 31 % plus faible (p = 0,007) et le personnel avait pris 42 % moins de congés de maladie (p = 0,03). Selon une recension des études menées dans les ESLD, effectuée par la Cochrane Collaboration, les données regroupées de 3 ERC portant sur des grappes de cas démontraient que la vaccination des TS dans les ESLD pour personnes âgées réduisait le taux de SG (RC de 0,71, IC à 95 % : 0,55-0,90, p = 0,005) et de mortalité toutes causes confondues (RC de 0,68, IC à 95 % : 0,55-0,84, $p < 0,001$)[194].

Pour les besoins du présent document, un TS est une personne qui dispense des soins directs aux patients ou des services de santé indirects. Le terme « soins directs aux patients » renvoie aux activités au cours desquelles la transmission de la grippe entre les TS et les patients est possible.

Le CCNI estime que l'administration du vaccin antigrippal aux TS qui ont des contacts directs avec les patients constitue un élément essentiel des normes de conduite pour la protection des patients. Les TS ayant des contacts directs avec les patients doivent considérer qu'ils ont la responsabilité de fournir des soins de la meilleure qualité possible et, par conséquent, de se faire vacciner chaque année contre l'influenza. En l'absence de contre-indications, leur refus de se faire vacciner peut être assimilé à un manquement à leur obligation de diligence envers leurs patients.

Pour protéger les patients vulnérables durant une éclosion, il est raisonnable de les empêcher d'avoir des contacts directs avec les TS qui ont contracté une infection grippale confirmée ou présumée, et avec les TS qui ne sont pas vaccinés et ne reçoivent pas de traitement prophylactique antiviral. Les organisations de soins de santé devraient avoir des politiques en place à cet égard.

VIII. Priorités de recherche

Le CCNI a dressé la liste suivante des questions nécessitant une étude plus poussée :

- Validation des corrélats de protection (immunité humorale et à médiation cellulaire) par groupe d'âge
- Évaluation de la protection conférée par le vaccin contre l'infection grippale confirmée en laboratoire et ses complications graves
- Stratégies en vue d'assurer une protection optimale contre les deux lignées du virus de type B
- Enfants : efficacité du vaccin antigrippal chez les enfants non sensibilisés, protection optimale chez les nourrissons
- Examen systématique des données sur l'extension des programmes de vaccination aux enfants et aux adultes en bonne santé
- Protection optimale chez les patients immunodéprimés
- Évaluation continue des nouveaux vaccins, y compris de leur utilisation chez des personnes atteintes de maladies concomitantes (p. ex. FluMist® chez les sujets immunodéprimés)
- Comparaison de l'immunogénicité et de l'efficacité des vaccins, p. ex. pour établir d'éventuelles préférences dans l'emploi de certains produits pour les adultes, les personnes âgées et les personnes atteintes d'une maladie chronique
- Stratégies en vue d'améliorer les taux de vaccination parmi les populations ciblées, y compris les TS

IX. Données de surveillance

L'information issue de la surveillance est cruciale pour la planification et l'évaluation des programmes de vaccination, y compris contre l'influenza. Étant donné les lacunes des systèmes existants, nous n'avons pas toujours toutes les données dont nous avons besoin. Les principaux points à surveiller pour les besoins des programmes de vaccination antigrippale sont les suivants :

- **Déterminer le fardeau que représente l'influenza ainsi que les facteurs de risque de maladie grave** – On a besoin de cette information pour planifier des programmes de vaccination efficaces et les évaluer, notamment en dressant la liste des personnes à risque élevé et des groupes qui devraient être vaccinés. La surveillance de l'influenza doit porter entre autres sur les infections et les éclosions dans la collectivité, de même que dans les hôpitaux et les ESLD. Il faut accorder une attention particulière à la surveillance des populations autochtones et des habitants des collectivités isolées.
- Il se peut que les systèmes de surveillance actuels ne permettent pas de brosser un portrait fidèle de la répartition des cas d'influenza au pays. En effet, certaines régions sont sous-représentées dans l'information recueillie, et partout les données sur les cas et les éclosions d'influenza ne sont pas assez détaillées. Il devient difficile de déterminer le fardeau que représentent les cas de maladie clinique par tranche d'âge et groupe à risque, car la surveillance du SG est teintée par le degré de participation des médecins sentinelles, les biais liés à l'utilisation des services de santé et les habitudes des médecins en matière de tests.

- **Identifier et caractériser les souches virales en circulation** – Ces données permettent la réalisation d'études sur l'efficacité des vaccins antigrippaux et servent de base au processus suivi par l'OMS pour la sélection des souches à inclure dans le vaccin annuel, entre autres choses. Malheureusement, la proportion d'échantillons dont on détermine le sous-type varie d'un endroit à l'autre du pays, tout comme les méthodes de séquençage des virus et la provenance des échantillons requis pour le séquençage (hôpital versus collectivité).
- **Déterminer les taux de vaccination et l'efficacité des vaccins** – Le fait que les systèmes actuels de collecte de données ne permettent pas d'établir la proportion de la population qui a été vaccinée (absence de systèmes intégrant les données de laboratoire et les données sur la santé, et absence de registres de vaccination) pose des difficultés, comme le virus lui-même d'ailleurs, pour la surveillance des programmes de vaccination antigrippale, en particulier pour ce qui est de déterminer les taux de vaccination et l'efficacité des vaccins. Il est important de connaître le taux de vaccination au sein des groupes à risque, des TS et de la population en général (là où l'on recommande une vaccination universelle). Des projets de recherche canadiens ont permis d'établir plusieurs méthodes de surveillance à l'aide de sentinelles (médecins ou hôpitaux) en vue de déterminer l'efficacité du vaccin antigrippal[195-197]. De tels projets devraient être intégrés aux systèmes de surveillance nationaux actuels, d'autant plus que le nombre de vaccins antigrippaux ne cesse de croître. Les études visant à déterminer les taux de vaccination et à évaluer l'efficacité des vaccins doivent aussi permettre de décrire ce qui différencie les produits les uns des autres.
- **Surveiller l'innocuité des vaccins** – La diversité croissante de vaccins antigrippaux soulève la nécessité de renforcer la surveillance de l'innocuité des vaccins de même que notre capacité de colliger des données propres à chacun des produits vaccinaux offerts sur le marché. La collecte de meilleures données sur les types de vaccins antigrippaux administrés aux patients (p. ex. grâce aux codes de facturation), la création de registres électroniques efficaces et la capacité d'utiliser des données de sources diverses permettraient d'analyser plus en profondeur les renseignements sur l'innocuité et de mieux répondre aux signaux provenant des systèmes de surveillance passive.

Sommaire de l'information contenue dans la présente déclaration

Le tableau suivant résume l'information importante pour les vaccinateurs.
Veuillez consulter le reste de la déclaration pour obtenir plus de détails.

Tableau 5 : Sommaire de l'information contenue dans la présente déclaration du CCNI

1. La maladie et le vaccin	L'influenza (la grippe) est une infection respiratoire causée par les virus de l'influenza A et B qui survient au Canada chaque année, généralement à la fin de l'automne et en hiver. Les premiers symptômes de l'infection sont habituellement des maux de tête, des frissons et de la toux, suivis rapidement de fièvre, de perte d'appétit, de douleurs musculaires, de fatigue, d'un écoulement nasal, d'éternuements, de larmoiement et d'irritation de la gorge. L'influenza peut aussi provoquer des nausées, des vomissements et de la diarrhée, en particulier chez les enfants. La plupart des gens se rétablissent de la grippe en l'espace de 7 à 10 jours, mais d'autres – dont les personnes âgées de 65 ans et plus et les adultes et enfants atteints d'une affection chronique comme le diabète et le cancer – présentent un risque accru de complications graves telles que la pneumonie. Pour plus de renseignements sur l'influenza, veuillez consulter le site suivant : http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vpd-mev/influenza-fra.php. Il y a actuellement 8 vaccins trivalents contre l'influenza saisonnière homologués au Canada. Les provinces et territoires informeront leur population au sujet des vaccins qui seront offerts dans le cadre de leur programme de vaccination. Sept des vaccins approuvés contre l'influenza saisonnière sont des vaccins trivalents inactivés (VTI), à virion fragmenté ou sous-unitaires. Cinq de ces vaccins (Agriflu®, Fluviral®, Fluzone®, Influvac® et Vaxigrip®) sont des produits pour injection intramusculaire (IM) conventionnels exempts d'adjuvant. Le sixième vaccin pour injection IM (Fluad®) contient l'adjuvant MF59 et est destiné aux personnes de 65 ans et plus. Le septième VTI (Intanza®), approuvé pour les personnes de 18 ans et plus, est administré par voie intradermique. Intanza® est offert en deux préparations : 9 µg/souche pour les personnes de 18 à 59 ans et 15 µg/souche pour les personnes de 60 ans et plus. Le huitième produit antigrippal (FluMist®) est un vaccin vivant atténué (VVAI) approuvé pour les personnes de 2 à 59 ans. Les souches virales contenues dans FluMist® sont adaptées au froid, thermosensibles, ce qui fait qu'elles se répliquent dans le nasopharynx plutôt que dans les voies respiratoires inférieures, et atténuées, de sorte qu'elles ne produisent pas de syndrome grippal classique. Le vaccin antigrippal est sûr et bien toléré et il peut être administré dès l'âge de 6 mois (voir les indications et contre-indications selon l'âge propres à chaque produit).
2. Personnes à vacciner	Les programmes de vaccination doivent cibler : • ***Les personnes présentant un risque élevé de complications liées à l'influenza*** – adultes et enfants atteints d'une affection chronique sous-jacente, notamment l'obésité morbide, résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres ESLD, personnes de 65 ans et plus, enfants en bonne santé de 6 à 23 mois, femmes enceintes et Autochtones. • ***Les personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé*** – dispensateurs de soins de santé dans des établissements et en milieux communautaires, contacts familiaux de personnes à risque élevé et de nourrissons de moins de 6 mois, personnes qui prennent soin d'enfants de moins de 24 mois et personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé (p. ex. équipage de navire). • ***Les personnes qui fournissent des services communautaires essentiels.*** Le CCNI encourage également tous les Canadiens à se faire vacciner, car l'influenza peut frapper des personnes qui ne sont pas considérées comme présentant un risque élevé de complications, ce qui se traduit par une morbidité et des coûts sociétaux importants.

3. Posologie et calendrier de vaccination – contre-indications et précautions – administration simultanée d'autres vaccins	On doit administrer une dose de vaccin antigrippal aux enfants qui ont déjà reçu le vaccin contre l'influenza saisonnière et aux adultes. Les enfants de 6 mois à moins de 9 ans qui se font vacciner pour la première fois contre la grippe saisonnière doivent recevoir deux doses du vaccin, à au moins 4 semaines d'intervalle. La voie d'administration et la posologie varient selon les produits (voir les déclarations pertinentes). Dans le cas du VTI administré par voie IM, la dose est maintenant de 0,5 ml pour tous les groupes d'âge. Le vaccin contre l'influenza ne devrait pas être administré aux personnes qui ont déjà eu une réaction anaphylactique à une dose antérieure ou à l'un ou l'autre des composants du vaccin (sauf les protéines d'œuf) ou présenté un syndrome de Guillain-Barré dans les 8 semaines suivant la vaccination. Le CCNI est maintenant d'avis que la plupart des personnes allergiques aux œufs peuvent recevoir sans danger le VTI (voir les précisions à la section IV.7 de cette déclaration). Les patients atteints d'une maladie fébrile aiguë ne devraient pas être vaccinés tant que leurs symptômes ne se sont pas atténués. D'autres contre-indications s'appliquent au VVAI (voir les précisions indiquées plus haut). Le vaccin contre l'influenza, y compris le VVAI, peut être donné en même temps que d'autres vaccins inactivés ou à virus vivants. Toutefois, après l'administration d'un vaccin vivant, il faut attendre au moins 4 semaines avant d'administrer un autre vaccin vivant. Le VTI administré par voie intradermique peut causer une douleur au point d'injection, plus fréquente quand le vaccin renferme un adjuvant ou est administré par voie intradermique. Les réactions généralisées telles que la fièvre sont peu fréquentes. Les effets secondaires les plus courants après l'administration du VVAI sont la congestion et les écoulements nasaux. Le vaccin antigrippal doit être conservé à une température de 2 °C à 8 °C et ne doit pas être congelé.
4. Points conseils que les vaccinateurs doivent souligner aux patients en expliquant les recommandations	La vaccination est le moyen le plus efficace de prévenir la grippe. Chaque année, on fabrique un nouveau vaccin antigrippal afin de protéger la population contre les souches virales qu'on s'attend à voir circuler durant la prochaine saison grippale. Même si les souches incluses dans le vaccin restent les mêmes, la vaccination annuelle permet de maintenir une protection optimale. Le vaccin annuel contre l'influenza est recommandé pour l'ensemble de la population canadienne, mais plus particulièrement chez les personnes qui présentent un risque élevé de complications liées à l'influenza, chez celles qui pourraient leur transmettre la maladie et chez celles qui fournissent des services communautaires essentiels. Le vaccin antigrippal est sûr et bien toléré.

Tableau 6. Sommaire des données concernant l'allergie aux œufs

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données) (IC à 95 %)**	**Degré de preuves**	**Qualité**
James JM, Zeiger RS, Lester MR, et coll. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr.* 1998 Nov;133(5):624-8. [87]	Vaccin antigrippal annuel (IM) Parke Davis Même numéro de lot pour l'année correspondante à tous les centres d'étude pour les tests cutanés et l'administration du vaccin	Essai clinique multicentrique, non randomisé, avec comparateur actif 1994-1997	N = 207 Cas n = 83 Témoins n = 124 Sujets de ≥ 6 mois Cas – allergie aux œufs confirmée par test ou antécédents de réaction allergique grave aux œufs Témoins – test négatif, sans égard aux antécédents de réaction allergique aux œufs Allergie aux œufs détectée par test cutané, antécédents médicaux et/ou test de provocation orale à l'insu Tests cutanés effectués sur tous les participants	**Protocole de vaccination** • *Cas :* Administration en 2 étapes – 10 % de la dose, 30 min d'observation, 90 % de la dose en l'absence de réactions, puis 60 min d'observation • *Témoins :* Administration en 1 étape - dose complète et 60 min d'observation • Suivi téléphonique après 24 et 48 h afin de vérifier la survenue d'une réaction retardée au vaccin **Résultats** • Effets secondaires du vaccin • Réactions signalées chez 8 cas et 4 témoins • Aucune réaction grave, toutes se sont résolues sans problème • Innocuité (en pourcentage) du vaccin › *Cas :* 100 % (95,7-100) › *Témoins :* 100 % (97,1-100) • 34 des 70 sujets (48,6 %) de ≤ 8 ans allergiques aux œufs ont reçu une dose de rappel complète sans présenter de réactions **Évaluation de la concentration d'ovalbumine/ovomucoïde** • Quantité d'ovalbumine/ovomucoïde = 0,1, 1,2 et 0,02 µg/ml dans les vaccins antigrippaux de 1994-1995, 1995-1996 et 1996-1997, respectivement • Les concentrations variaient au sein d'un même lot et entre les lots d'un même fabricant (0,02-1,2 µg /ml et 1-42 µg /ml)	II-3	Bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données) (IC à 95 %)**	**Degré de preuves**	**Qualité**
Chung EY, Huang L, Schneider L. Safety of influenza vaccine administration in egg-allergic patients. *Pediatrics*. 2010 May;125(5):e1024-30. (88)	Vaccins des saisons grippales de 2002–2003 à 2008–2009	Étude de cohorte rétrospective (examen des dossiers) Saisons grippales de 2002–2003 à 2008–2009	N = 261 Test cutané préalable au vaccin : n = 55 (négatif) n = 91 (positif) Sans test cutané préalable : n = 115 Sujets de 6 mois à 18 ans Sujets allergiques aux œufs et ayant subi le test cutané avec vaccin et/ou ayant reçu le vaccin antigrippal en 2 étapes (les sujets ayant déjà eu une réaction anaphylactique ou grave aux œufs étaient implicitement exclus)	**Protocole de vaccination** • Administration en 2 étapes : 10 % de la dose, 30 min d'observation, 90 % de la dose en l'absence de réaction ou en présence de réaction bénigne spontanément résolutive, puis 30 min d'observation • Test cutané négatif requis pour pouvoir recevoir le vaccin antigrippal des saisons allant de 2002-2003 à 2006-2007 **Résultats** • Tolérance au vaccin – absence de réaction indésirable locale (réaction papulo-érythémateuse au point d'injection) ou généralisée (urticaire, exacerbation de l'eczéma, respiration sifflante) • Vaccination avec test cutané négatif (n = 53) – taux de tolérance : 78,6 % (65,6-88,4) • Vaccination sans test cutané (n = 115) – taux de tolérance : 79,1 % (70,6-86,2) • (Test cutané retiré du protocole de 2006-2007 à 2008-2009) • Ratio global des taux de tolérance (sans test cutané/avec test cutané) = 1,12 (0,99-1,25) • Ratio des taux de tolérance en l'absence de réaction généralisée = 1,01 (0,97-1,06) • Résultats similaires pour les groupes ayant subi ou non le test cutané en l'absence de réaction anaphylactique ou de réaction d'hypersensibilité multisystémique	II-3	Bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données) (IC à 95 %)**	**Degré de preuves**	**Qualité**
Gagnon R, Primeau MN, Des Roches A, et coll. Safe vaccination of patients with egg allergy with an adjuvanted pandemic H1N1 vaccine. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Aug;126(2):317-23. [89]	Vaccin monovalent anti-H1N1 avec l'adjuvant AS03 Arepanrix™ (GSK) 0,25 ml pour les enfants de < 10 ans 0,5 ml pour les enfants de ≥10 ans < 0,015 µg d'ovalbumine/ml de vaccin administré < 1,2 µg de protéine d'œuf/ml	Étude de cohorte multicentrique en 2 phases Groupe témoin apparié selon l'âge Phase 1 : hôpital universitaire (28 octobre au 15 décembre 2009) Phase 2 : à l'échelle de la province (17 novembre 2009 au 10 février 2010)	**Phase 1** N = 1 223 Cas n = 830 Témoins n = 393 Cas : allergie aux œufs confirmée par test cutané et/ou sanguin Témoins : pas d'allergie aux oeufs **Phase 2** n = 3 640 Cas : allergie aux œufs déclarée par le sujet Exclusion des sujets ayant des antécédents d'intolérance aux œufs	**Protocole de vaccination** • Si le risque d'anaphylaxie est faible : Administration en 1 étape – dose complète et 60 min d'observation • Si le risque d'anaphylaxie est élevé : Administration en 2 étapes – 10 % de la dose, 30 min d'observation, 90 % de la dose en l'absence de réactions marquées, puis 60 min d'observation **Résultat :** réaction anaphylactique **Phase 1** *Cas :* 9 % des cas (n = 54) ont nécessité des doses fractionnées *Cas :* Pas de réaction anaphylactique • Risque de réaction anaphylactique = 0/830 (0-0,4). • Après 60 min : réaction chez 2 % des sujets • Après 24 h : réaction chez 13,7 % des sujets *Témoins :* Pas de réaction anaphylactique • Après 60 min : réaction chez 3,1 % des sujets • Après 24 h : réaction chez 14,7 % des sujets • Les signes et symptômes signalés étaient similaires dans les 2 groupes, une proportion plus élevée de cas faisant état de réactions cutanées ou mucosales (2,2 % vs 0,8 %) et un nombre moins élevé de cas signalant des symptômes respiratoires (3,7 % vs 5,6 %). **Phase 2** *Cas :* Pas de réaction anaphylactique • 0,05 % des sujets (n = 2) traités à l'aide d'épinéphrine • Chez 1,9 % des sujets, signes/symptômes légers assimilables à une réaction allergique • L'anaphylaxie après l'administration du vaccin antigrippal est un risque théorique. • L'administration du vaccin monovalent anti-pH1N1 renfermant un adjuvant à des sujets allergiques aux œufs n'a entraîné aucun cas d'anaphylaxie et, par conséquent, semble sans danger.	II-2	Bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données) (IC à 95 %)**	**Degré de preuves**	**Qualité**
Greenhawt MJ, Chernin AS, Howe L, et coll. The safety of the H1N1 influenza A vaccine in egg-allergic individuals. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010 Nov;105(5):387-93. [90]	Vaccin anti-H1N1 sanofi pasteur (É.-U.) Novartis (Angleterre)	Étude prospective, comparative Octobre 2009 à février 2010	N = 124 $n_{allergiques\ aux\ œufs}$ = 105 $n_{témoins}$ = 19 Âgés de 6 mois à 24 ans Cas : Antécédents cliniques convaincants d'allergie aux œufs, papule d'une taille de 3 mm ou plus comparativement aux témoins négatifs ou score et/ou classe de 2 ou plus au test ImmunoCAP pour le blanc d'œuf, l'ovomucoïde ou l'ovalbumine Témoins : Aucune donnée faisant état d'une allergie ou d'une sensibilisation aux œufs	**Protocole de vaccination** • Tous les sujets ont subi le test cutané et le test intradermique • Test cutané positif chez les cas › Si le test est positif : administration en 2 étapes - 10 % de la dose, 30 min d'observation, 90 % de la dose en l'absence de réactions marquées, puis 30 min d'observation • Test cutané négatif chez les cas et les témoins › Administration en 1 étape - dose complète et 30 min d'observation **Résultats** • Tolérance au vaccin • 25 sujets (23,8 %) avaient des antécédents d'anaphylaxie aux œufs. • Test cutané positif chez 3 sujets (2,4 %), sans effet sur les résultats • Test intradermique positif chez 41 sujets (33,1 %), sans effet sur les résultats (la plupart attribuables à un lot en particulier) • Tous les participants ont reçu le vaccin anti-H1N1, dont 41 selon la méthode en 2 étapes (comprend 13 des 25 sujets ayant des antécédents d'anaphylaxie aux œufs). • Le vaccin (y compris la dose de rappel) a été bien toléré : pas de symptômes d'une réaction allergique marquée pour les deux protocoles de vaccination. • Tolérance de 97 % (91,9-99,1) : pas de réaction cutanée dans le groupe de sujets allergiques aux œufs ni dans le groupe témoin. **Concentration d'ovalbumine** • De 0,0058 à 0,05 µg/ml selon les lots, mais les taux ne sont pas importants sur le plan clinique. • Augmentation du nombre de tests intradermiques positifs pour chaque hausse de 0,01 µg/ml de la concentration d'ovalbumine du vaccin (RC de 1,05 (1,02-1,08), p = 0,0002)	II-2	Bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données) (IC à 95 %)**	**Degré de preuves**	**Qualité**
Schuler JE, King WJ, Dyneka NL et coll. Administration of the adjuvanted pH1N1 vaccine in egg-allergic children at high risk for influenza A (H1N1) disease. *Can J Public Health*. 2011; 102(3):196-99. [91]	Vaccin anti-pH1N1 avec adjuvant Arepanrix™ 2 doses de 0,25 ml à 4 semaines d'intervalle pour les enfants de 6 mois à 9 ans; 1 seule dose de 0,5 ml pour les enfants de ≥ 10 ans	Étude de cohorte prospective d'observation Saison 2009-2010	N = 62 Enfants (de 10 mois à 16 ans) Considérés comme à risque élevé de présenter une allergie aux œufs et de contracter l'influenza H1N1, et dirigés vers un allergologue	**Protocole de vaccination** • Première dose administrée en 2 étapes : 10 % de la dose (0,05 ml pour les deux groupes d'âge), 30 minutes d'observation, reste de la dose en l'absence de réaction marquée (0,2 ml chez les enfants de 6 mois à 9 ans; 0,45 ml chez les enfants de ≥ 10 ans), 1 heure d'observation • Deuxième dose chez les enfants de 6 mois à 9 ans ayant toléré la première dose administrée en une seule étape : 0,25 ml, 1 heure d'observation **Résultats** *Première dose – dose partielle initiale de 10 %* • Pas de réactions *Première dose – reste de la dose* • 2 enfants ont présenté de l'urticaire. • 1 enfant a eu une réaction vasovagale nécessitant un traitement. *Première dose – période d'observation* • 1 enfant a présenté un épisode d'hyporéactivité qui s'est résolu spontanément après une brève période d'observation à l'urgence. *Deuxième dose – période d'observation* • 1 enfant a présenté un érythème et un prurit au visage (n'avait pas réagi à la première dose). • 14 des 44 sujets admissibles ont reçu la deuxième dose à la clinique d'étude; 27 des 44 sujets ont reçu une deuxième dose; 17 ont été perdus de vue. Pas de réaction anaphylactique	II-2	Bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données) (IC à 95 %)**	**Degré de preuves**	**Qualité**
Howe LE, Conlon AS, Greenhawt MJ, et coll. Safe administration of seasonal influenza vaccine to children with egg allergy of all severities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011 May;106(5):446-7. [92]	VTI	Étude rétrospective des dossiers Octobre 2004 à février 2009	N = 135 $n_{anaphylaxie}$ = 17 Enfants de 6 à 36 mois vaccinés ou testés pour la 1re fois présentant des signes objectifs d'allergie aux œufs	**Protocole de vaccination** • Dose complète ou dose administrée en 2 étapes (10 %/90 %) **Résultats** • Tolérance au vaccin • Au fil du temps, augmentation de la proportion de cas recevant la dose complète en une seule fois ($p < 0,006$). • 96 % des sujets (135) ont reçu le VTI sans complications notables. • 14 sujets (82,4 %) ayant eu une réaction anaphylactique aux œufs ont reçu le vaccin sans incident (les autres n'ont pas été vaccinés par choix). • 4 % des sujets n'ont pas été vaccinés à la préférence du médecin ou des parents en raison d'un résultat positif au test cutané avec VTI. • 21 % des sujets (28 sur 135) ont reçu sans problème leur premier VTI sans avoir subi le test cutané au préalable. • On a observé des réactions mineures chez 7 sujets (papule ou érythème au point d'injection, urticaire et diarrhée).	II-3	Assez bonne
	Vaccin anti-H1N1 sanofi pasteur	Étude de cohorte prospective avec groupe témoin Saison 2009-2010	N = 83 $n_{allergiques\ aux\ œufs}$ = 69 $n_{témoins}$ = 14 Enfants de 6 à 36 mois vaccinés ou testés pour la 1re fois Cas : allergiques aux œufs Témoins : non allergiques aux œufs	**Protocole de vaccination** • Si le test cutané est négatif, dose complète pour la première dose et pour la dose de rappel, au besoin • Administration en 2 étapes (10 % de la dose, 30 min d'observation, 90 % de la dose, puis 30 min d'observation) si le test est positif **Résultats** • Tolérance au vaccin • 49 % des sujets (34) ont subi le test cutané avec la dose totale du VTI. • 18 % des sujets (6) qui ont obtenu un résultat positif ont reçu le vaccin en 2 étapes. • 99 % des sujets (68 sur 69) allergiques aux œufs ont toléré la dose complète administrée comme première dose ou comme dose de rappel. • Pas de réaction allergique grave au VTI. • 2 enfants allergiques aux œufs ont présenté un prurit aux lèvres ou à la bouche et une urticaire dispersée. • 2 témoins non allergiques ont présenté de l'urticaire, de la fièvre ou une éruption cutanée. • 13 sujets avaient des antécédents d'anaphylaxie aux œufs, dont 12 (92 %) ont bien toléré la dose complète de VTI et 1 a reçu le vaccin en 2 étapes et n'a pas eu besoin d'une dose de rappel. **Concentration d'ovalbumine** • Les concentrations d'ovalbumine dans les échantillons de divers lots de vaccins variaient de 0,3 à 1,087 µg/ml.	II-3	Assez bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données) (IC à 95 %)**	**Degré de preuves**	**Qualité**
Li JT, Rank MA, Squillace DL, et coll. Ovalbumin content of influenza vaccines - reply 1. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 author reply 1413-4; Jun;125(6):1412-3. [95]	Échantillons de vaccins contre l'influenza de 2009-2010 et de vaccins monovalents anti-H1N1 (divers fabricants et lots) analysés pour déterminer leur concentration d'ovalbumine	Dosages Échantillon plus important et sensibilité plus grande	N = 58 $n_{saisonnier}$ = 35 n_{H1N1} = 23	Concentration d'ovalbumine (médiane) • Vaccin saisonnier : 350 ng/ml (0,5-1002) • Vaccin anti-H1N1 : 21 ng/ml (< 1-76) Particularités des vaccins : • Fluzone (sanofi pasteur) contenait plus d'ovalbumine que les autres vaccins contre l'influenza saisonnière • Les vaccins anti-H1N1 de sanofi pasteur contenaient plus d'ovalbumine que les autres vaccins anti-H1N1; grande variabilité entre les lots pour les 2 vaccins de sanofi pasteur. • La concentration d'ovalbumine dans FluMist était inférieure à 1 ng/ml. Tous les vaccins anti-pH1N1 affichaient de faibles concentrations d'ovalbumine : maximum de 76 ng/ml dans notre étude. Le VVAI pour administration intranasale contient très peu d'ovalbumine et pourrait donc convenir aux personnes allergiques aux œufs qui ne souffrent pas d'asthme.	S.O.	S.O.
Waibel KH, Gomez R. Ovalbumin content in 2009 to 2010 seasonal and H1N1 monovalent influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 751. e1;125(3):749; Mar-751. [96]	Échantillons de vaccins contre l'influenza de 2009-2010 et de vaccins monovalents anti-H1N1 (divers fabricants et lots) analysés pour déterminer leur concentration d'ovalbumine Sensibilité variant de 0,5 à 4 ng/ml	Dosages Saison 2009-2010	N = 11 $n_{saisonnier}$ = 6 n_{H1N1} = 5	Concentration d'ovalbumine dans différentes marques et lots de vaccins : • Concentrations *indiquées* comme étant ≤ 2 µg/ml *Concentrations réelles :* › vaccins pour administration nasale : 0,001 à 0,007 µg/ml › vaccins pour injection : 0,018 à 0,41 µg/ml • Concentrations *indiquées* comme étant ≤ 10 µg/ml › *Concentrations réelles :* 0,064 à 1,411 µg/ml (supérieures à celles des vaccins d'autres fabricants) Très peu de variabilité entre les lots	S.O.	S.O.

Légende : VTI : vaccin trivalent inactivé; VVAI : vaccin vivant atténué contre l'influenza

Tableau 7. Degrés de preuve selon la méthodologie des études

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 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 respectés se basant sur des expériences cliniques, des études descriptives et des études de cas ou des rapports de comités d'experts.

Tableau 8. Cote de qualité des preuves (validité interne)

Bonne	Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) répondant bien à tous les critères propres à la méthodologie*.
Assez bonne	Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) ne répondant pas (ou du moins pas clairement) à au moins un critère propre à la méthodologie* mais n'ayant pas de « lacune majeure » connue.
Médiocre	Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) ayant au moins une « lacune majeure » propre à la méthodologie* ou une accumulation de lacunes moins importantes ne permettant pas aux résultats de l'étude d'alimenter les recommandations.
I	Les données probantes sont **insuffisantes** (en quantité ou en qualité) pour formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décision.

*Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris et coll., 2001[2].

Tableau 9 : Recommandations du CCNI concernant l'immunisation – Catégories

A	Les données probantes sont **suffisantes** pour recommander l'immunisation.
B	Les données probantes sont **acceptables** pour recommander l'immunisation.
C	Les données probantes existantes sont **contradictoires** et ne permettent pas de faire une recommandation pour ou contre l'immunisation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décision.
D	Les données probantes sont **acceptables** pour déconseiller l'immunisation.
E	Les données probantes sont **suffisantes** pour déconseiller l'immunisation.
I	Les données probantes sont **insuffisantes** (en quantité ou en qualité) pour formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décision.

[2] Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et coll. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. Am J Prev Med 2001;20:21-35.

Liste des abréviations

µg	microgramme
AAA	Amérindiens et Autochtones de l'Alaska
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices (É.-U.)
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
AMMI	Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CCMTMV	Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (É.-U.)
CEPCM	Centre européen de prévention et de contrôle des maladies
CIMRI	Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses
ERC	essai randomisé contrôlé
ESCC	Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes
ESLD	établissement de soins de longue durée
GTI	Groupe de travail sur l'influenza
H	hémagglutinine
IC	intervalle de confiance
ID	intradermique
IgE	immunoglobuline E
IgG	immunoglobuline G
IM	intramusculaire
IMC	indice de masse corporelle.
IMPACT	Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins
LNM	Laboratoire national de microbiologie
ml	millilitre
N	neuraminidase
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCSIN	Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales
pH1N1	virus pandémique de l'influenza A H1N1 de 2009
PUVI	Programme universel de vaccination contre l'influenza (Ontario)
R.-U.	Royaume-Uni
RC	rapport de cotes
RMTC	Relevé des maladies transmissibles au Canada
SCAIC	Société canadienne d'allergie et d'immunologie clinique
SG	syndrome grippal
SGB	syndrome de Guillain-Barré
SOR	syndrome oculo-respiratoire
TESSy	European Surveillance System
TS	travailleur de la santé
UFF	unité de foyers fluorescents
USI	unité de soins intensifs

VAERS	Vaccin Adverse Event Reporting System (É.-U.)
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VTI	vaccin trivalent inactivé
VTI-ID	vaccin trivalent inactivé administré par voie intradermique
VVAI	vaccin vivant atténué contre l'influenza

Références

1. Levandowski RA, Gross PA, Weksler M et coll. Cross-reactive antibodies induced by a monovalent influenza B virus vaccine. J Clin Microbiol. 1991;29(7):1530–2.

2. Heckler R, Baillot A, Engelman H et coll. Cross-protection against homologous drift variants of influenza A and B after vaccination with split vaccine. Intervirology. 2007;50(1):58–62.

3. Walter EB, Neuzil KM, Zhu Y et coll. Influenza vaccine immunogenicity in 6 to 23-month-old children: are identical antigens necessary for priming? Pediatrics. 2006;118:e570–8.

4. Englund JA, Walter EB, Gbadebo A et coll. Immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in partially immunized toddlers. Pediatrics. 2006;118(3):e579–85.

5. Levandowski RA, Regnery HL, Staton E et coll. Antibody responses to influenza B viruses in immunologically unprimed children. Pediatrics. 1991;88(5):1031–6.

6. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011-2012 northern hemisphere influenza season. Wkly Epidemiol Rec. 2011;86(10):81-91. Disponible au : http://www.who.int/wer/2011/wer8610.pdf

7. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) The association between obesity, Aboriginal or indigenous people, Indian or Alaskan Natives living in North America and residence in remote locations and severe outcomes with seasonal and pandemic influenza: a review of the clinical evidence. Ottawa:CADTH;2011. (Rapid response report). Disponible au : http://www.cadth.ca/en/products/rapid-response?q=The+Association+between+Obesity%2C+Aboriginal+or+Indigenous+People%2C+Indian+or+Alaskan+Natives+Living+in+North+America+and+Residence+in+Remote+Locations+and+Severe+Outcomes+with+Seasonal+and+Pandemic+Influenza%3A+A+Review+of+the+Clinical+Evidence

8. European Centre for Disease Control. ECDC risk assessment: 2009 influenza A(H1N1) pandemic. Version 7-17 December 2009. Disponible au : http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/0908_Influenza_AH1N1_Risk_Assessment.pdf

9. Nguyen-Van-Tam JS. Epidemiology of Influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. Textbook of Influenza. London: Blackwell Science;1998. p.181-206.

10. Schanzer D, Tam TW, Langley JM, et coll. Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999. Epidemiol Infect. 2007;135:1109-16. Epub 2007 Feb 16.

11. Reyes F, Macey JF, Aziz S, et coll. La grippe au Canada : saison 2005-2006. RMTC 2007;33(3):21-41. Disponible au : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/07vol33/rm3303a-fra.php

12. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Influenza Activity --- United States, October 3, 2010--February 5, 2011. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2011;60:175-81. Disponible au : http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm6006.pdf

13. Centers for Disease Control and Prevention. FluView. 2010-11 Influenza Season Week 14 ending 9 April 2011. Disponible au : http://www.cdc.gov/flu/weekly/weeklyarchives2010-2011/weekly14.htm .

14. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report. Biweekly influenza surveillance overview. 8 Apr 2011. Disponible au : http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110408_SUR_Weekly_Influenza_Surveillance_Overview.pdf.

15. Health Protection Agency (United Kingdom). Weekly National Influenza Report. Weeks 49 (9 Dec, 2010), 51 (23 Dec, 2010), 06 (10 Feb, 2011), and 14 (7 Apr, 2011). Disponible au : http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1222154877315

16. Australia Department of Health and Ageing. Influenza Surveillance Report No. 44, 2010, Reporting period Oct 30 – Nov 5, 2010. Disponible au : http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-ozflu-no44-10.htm.

17. New Zealand Ministry of Health. Influenza Weekly Update 2010/39. Sep27 – 3 Oct, 2010. Disponible au : http://www.surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/Virology/FluWeekRpt/2010/FluWeekRpt201039.pdf

18. World Health Organization. Global Alert and Response (GAR). Influenza update. 8 Apr 2011. Disponible au : http://www.who.int/csr/disease/influenza/2011_04_08_GIP_surveillance/en/index.html

19. Australia Department of Health and Ageing. Influenza Surveillance Report No. 1, 2011, Reporting period Mar 19 – Apr 1, 2011. Disponible au : http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-ozflu-no1-11.htm

20. World Health Organization. Global Alert and Response (GAR). Avian Influenza Situation Updates. Disponible au : http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/updates/en/index.html

21. World Health Organization. Global Alert and Response (GAR). Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO. 11 Apr 2011. Disponible au : http://www.who.int/entity/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2011_04_11/en/index.html

22. World Health Organization. Global Alert and Response (GAR). Current WHO phase of pandemic alert for avian influenza H5N1. Disponible au : http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html

23. World Health Organization. Update on human cases of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection, 2010. Wkly Epidemiol Rec. 2011;86(10):161-6. Disponible au : http://www.who.int/wer/2011/wer8617.pdf

24. World Health Organization. Update on oseltamivir resistance in influenza A(H1N1)2009 viruses. Apr 6 2011. Disponible au : http://www.who.int/csr/disease/influenza/2011_04_08_weekly_web_update_oseltamivir_resistance.pdf

25. Lackenby A, Gilad JM, Pebody R, et coll. Continued emergence and changing epidemiology of oseltamivir-resistant influenza A(H1N1)2009 virus, United Kingdom, winter 2010/11. Euro Surveill. 2011;16(5):pii=19784. Disponible au : http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19784

26. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Addendum à la déclaration sur le vaccin inactivé trivalent contre l'influenza saisonnière. Recommandations concernant l'utilisation du vaccin antigrippal trivalent inactivé intradermique (VTI-ID) pour 2010-2011. Disponible au : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-4/index-fra.php

27. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) Recommendations on the use of live, attenuated influenza vaccine (FluMist®): Supplemental Statement of Seasonal Influenza Vaccine for 2011-2012. Available from: http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/index-eng.php#rec.

28. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccine (Fluad®): Supplemental Statement of Seasonal Influenza Vaccine for 2011-2012. Available from: http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/index-eng.php#rec.

29. Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population. CMAJ. 2004;171(10):1213–22.

30. Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C et col. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Syst Rev. 2006;2006(1):CD004879.

31. Negri E, Colombo C, Giordano L et coll. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. Vaccine. 2005;23(22):2851–61.

32. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A et coll. 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.

33. Demicheli V, Rivelli D, Deeks JJ et coll. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2004(3):CD001269.

34. Jefferson TO, Rivetti D, Di Pietrantonj C et coll. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev. 2007;2007(2):CD001269.

35. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N et coll. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. JAMA. 1994;272(21):1661–5.

36. Praditsuwan R, Assantachai P, Wasi C et coll. The efficacy and effectiveness of influenza vaccination among Thai elderly persons living in the community. J Med Assoc Thai. 2005;88(2):256–64.

37. Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR et coll. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. N Engl J Med. 2006;355(24):2513–22.

38. Herrera GA, Iwane MK, Cortese M et coll. Influenza vaccine effectiveness among 50–64-year-old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza virus strains: Colorado, United States, 2003–2004. Vaccine. 2007;25(1):154–60.

39. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R et coll. Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database Syst Rev. 2006;2006(3):CD004876.

40. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB et coll. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. N Engl J Med. 2007;357:1373–81.

41. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW et coll. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;2006(1):CD002733.

42. Hak E, Buskens E, van Essen GA et coll. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. Arch Intern Med. 2005;165(3):274–80.

43. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J et coll. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. N Engl J Med. 2003;348(14):1322–32.

44. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TS, Buskens E et coll. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. Diabetes Care. 2006;29(8):1771–6.

45. Orenstein EW, De Serres G, Haber MJ et coll. Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. Int J Epidemiol. 2007;36:623–31.

46. Simonsen L. Commentary: observational studies and the art of accurately measuring influenza vaccine benefits. Int J Epidemiol. 2007;36:631–2.

47. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC et coll. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. Int J Epidemiol. 2006;35:337–44.

48. Jackson LA, Nelson JC, Berson P et coll. Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors. Int J Epidemiol. 2006;35:345–52.

49. Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C et coll. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. Lancet Infect Dis. 2007;7:658–66.

50. Simonsen L, Viboud C, Taylor RJ. Effectiveness of influenza vaccination [letter]. N Engl J Med. 2007;357:2729–30.

51. Thomas PG, Keating R, Hulse-Post DJ, et coll. Cell-mediated protection in influenza infection. Emerg infect Dis. 2006;12:48-54.

52. Anema A, Mills E, Montaner J et coll. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. HIV Med. 2008;19:419–23.

53. Cooper C, Hutton B, Fergusson D et coll. A review of influenza vaccine immunogenicity and efficacy in HIV-infected adults. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2008;19:419–23.

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

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

56. Englehard D, Nagler A, Hardan I et coll. Antibody response to a two-dose regimen of influenza vaccine in allogenic T cell-depleted and autologous BMT recipients. Bone Marrow Transplant. 1993;11:1–5.

57. Buxton JA, Skowronski DM, Ng H et coll. Influenza revaccination of elderly travelers: antibody response to single influenza vaccination and revaccination at 12 weeks. J Infect Dis. 2001;184:188–91.

58. Ljungman P, Nahi H, Linde A et coll. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised case study. Br J Haematol. 2005;130:96–8.

59. McElhaney JE, Hooton JW, Hooton N et coll. Comparison of single versus booster dose of influenza vaccination on humoral and cellular immune responses in older adults. Vaccine. 2005;23:3294–300.

60. Gross PA, Weksler ME, Quinnan GV et coll. Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. J Clin Microbiol. 1987;25:1763–5.

61. Van Damme P, Arnou R, Fiquet A, et coll. Evaluation of non-inferiority of intradermal versus adjuvanted seasonal influenza vaccine using two serological techniques: a randomized comparative study. BMC Infect Dis. 2010;10:134

62. Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterley S et coll. Effectiveness of the 2003–2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. Pediatrics. 2005;116(1):153–9.

63. Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J et coll. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naive 5-8-year-old children. J Infect Dis. 2006;194:1032–9.

64. Shuler CM, Iwamoto M, Bridges CB. Vaccine effectiveness against medically-attended, laboratory-confirmed influenza among children aged 6 to 59 months, 2003–2004. Pediatrics. 2007;119:587–95.

65. Allison MA, Daley MF, Crane LA et coll. Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003–2004 season. J Pediatr. 2006;149(6):755–62.

66. Englund JA, Walter EB, Fairchok MP et coll. A comparison of 2 influenza vaccine schedules in 6- to 23-month-old children. Pediatrics. 2005;115(4):1039–47.

67. Skowronski dM, Hottes TS, De Serres et al. Influenza B/Victoria antigen induces strong recall of B/Yamagata but lower B/Victoria response in children primed with two doses of B/Yamagata. Ped Inf Dis J. 2011;30: 833–39.

68. Skowronski DM, Hottes TS, Chong M, et coll. Randomized controlled trial of dose-response to influenza vaccine in children 6-23 months of age. Pediatrics. Epub 2011 July 18

69. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) Guide canadien d'immunisation Septième édition – 2006 Ottawa: Travaux publics et services gouvernementaux du Canada. Disponible au : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-fra.php

70. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) Déclaration sur le thimérosal. RMTC 2003;29(DCC-1):1–12.

71. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) Mise à jour de la déclaration sur le thimérosal. RMTC 2007;33(DCC-6):1–13.

72. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. Clin Infect Dis. 2009;48:456–61.

73. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) Déclaration additionnelle pour la saison grippale 2002-2003 : mise à jour sur le syndrome oculo-respiratoire associé à la vaccination antigrippale. RMTC. 2002;28(DCC-6);1–8.

74. Skowronski DM, Strauss B, Kendall P et coll. Low risk of recurrence of oculorespiratory syndrome following influenza revaccination. CMAJ. 2002;167(8):853–8.

75. De Serres G, Skowronski DM, Guay M et coll. Recurrence risk of oculorespiratory syndrome after influenza vaccination: randomized controlled trial of previously affected persons. Arch Intern Med. 2004;164(20):2266–72.

76. Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT et coll. 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.

77. Institute of Medicine. Immunization Safety Review: Influenza Vaccines and Neurological Complications. Washington, D.C.: Institute of Medicine of the National Academies; 2008.

78. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et coll. The Guillain-Barré syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 influenza vaccines. N Engl J Med. 1998;339(25):1797–802.

79. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J et coll. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. Arch Intern Med. 2006;166(20):2217–21.

80. Prothro C, Kudish K, Fielin M et coll. Preliminary results: surveillance for Guillain-Barre syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine – United States, 2009–2010. MMWR. 2010;59:657–61.

81. McLean M, Duclos P, Jacob P et coll. Incidence of Guillain-Barré syndrome in Ontario and Quebec, 1983–1989, using hospital service databases. Epidemiology. 1994;5(4):443–8.

82. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. Lancet. 2005;366(9497):1653–66.

83. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R et coll. Guillain-Barré syndrome and influenza virus infection. Clin Infect Dis. 2009;48(1):48–56.

84. Lehmann HC, Hartung HP, Kieseier BC, et coll. Guillain-Barré syndrome after exposure to influenza virus. Lancet Infect Dis 2010;10:643-51.

85. Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, et coll. Guillain-Barré syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. PLoS One. 2007 Apr 4;2(4):e344.

86. Stowe J, Andrew N, Wise L, et coll. Investigation of temporal association of Guillain-Barré Syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research database. Am J Epidemiol. 2009;169:382–8.

87. James JM, Zeiger RS, Lester MR, et coll. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. J Pediatr. 1998;133:624-8.

88. Chung EY, Huang L, Schneider L. Safety of influenza vaccine administration in egg-allergic patients. Pediatrics. 2010;125:e1024–30.

89. Gagnon R, Primeau M, Des Roches A, et coll, on behalf of the PHAC-CIHR Influenza Research Network (PCIRN). Safe vaccination of egg-allergic patients with an adjuvanted pandemic H1N1 vaccine. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(2): 317-23 E pub 2010 Jun 25.

90. Greenhawt MJ, Chernin AS, Howe L, et coll. The safety of the H1N1 influenza A vaccine in egg allergic individuals. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010:105:387-93.

91. Schuler JE, King WJ, Dayneka NL, et coll. Administration of the adjuvanted pH1N1 vaccine in egg-allergic children at high risk for influenza A/H1N1 disease. Can J Public Health. 2011;102:196-9.

92. Howe LE, Conlon AS, Greenhawt MJ, et coll. Safe administration of seasonal influenza vaccine to children with egg allergy of all severities. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;106(5):446-7. Epub 2011 Feb 24.

93. Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. Statement: administration of H1N1 and seasonal influenza vaccine to egg allergic individuals. 2009. Available from: http://www.csaci.ca/include/files/CSACI_H1N1_Statement.pdf.

94. Greenhawt MJ, Li JT (eds). Administering influenza vaccine to egg allergic recipients: a focused practice parameter update. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;106:11-6.

95. Li JT, Rank MA, Squillace DL, et coll. Ovalbumin content of influenza vaccines. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1412-3; author reply 1413-4. E pub 2010 May 7.

96. Waibel KH, Gomez R. Ovalbumin content in 2009 to 2010 seasonal and H1N1 monovalent influenza vaccines. J Allergy Clin Immunol. 2010 Jan;125:749-51, 751 e1. E pub 2010 Jan 8.

97. Agence de la santé publique du Canada. Rapport final sur les résultats de la Conférence nationale de concertation sur les maladies évitables par la vaccination au Canada. RMTC. 2008;34S2:28–32. Disponible au : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/08vol34/34s2/index-fra.php

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

99. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection—Michigan, June 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(27):749–52.

100. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et coll. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. N Engl J Med. 2009;361(20):1935–44.

101. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et coll. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. JAMA. 2009;302(17):1872–9.

102. The ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. N Engl J Med. 2009;361(20):1925–34.

103. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, et coll. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. PLoS One. 2010;5(3):e9694.

104. Fezeu L, Julia C, Bitu, et coll. Obesity is associated with higher risk of intensive care admission and detah in influenza A(H1N1) patients: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2011 E pub 2011 Apr 4.

105. Falagas ME, Koletsi PK, Baskouta E. Pandemic A9H1N10 2009 influenza: review of the Southern Hemisphere experience. Epidemiol Infect. 2011;139:27-40.

106. Kwong JC, Campitelli MA, Rosella LC. Obesity and respiratory hospitalizations during influenza seasons in Ontario, Canada: a cohort study. Clin Infect Dis. 2011;53(5):413-21.

107. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, et coll. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. J Infect Dis. 2000;181:831–7.

108. Schanzer DL, Tam TW, Langley JM, et coll. Influenza-attributable deaths, Canada, 1990–1999. Epidemiol Infect. 2007;1–8.

109. Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Hospitalization attributable to influenza and other viral respiratory illnesses in Canadian children. Pediatr Infect Dis J. 2006;25(9):795–800.

110. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et coll. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. N Engl J Med. 2000;342(4):232–9.

111. Skowronski DM, Woolcott JC, Tweed SA, et coll. Potential cost-effectiveness of annual influenza immunization for infants and toddlers: experience from Canada. Vaccine. 2006;24(19):4222–32.

112. Black SB, Shinefield HR, France EK, et coll. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. Am J Perinatol. 2004;6:333–9.

113. 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.

114. Tuyishime JD, De Wals P, Moutquin JM, et coll. Influenza-like illness during pregnancy:results from a study in the eastern townships, province of Quebec. J Obstet Gynaecol Can. 2003;25:1020–5.

115. MacDonald NE, Riley LE, Steinhoff MC. Influenza immunization in pregnancy. Obstet Gynecol. 2009; 114:206–8.

116. Skowronski DM, De Serres G. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? Vaccine. 2009; 27:4754–70.

117. McNeil SA, Halperin B, MacDonald NE. Influenza in pregnancy: the case for prevention. Adv Exp Med Biol. 2009; 634:161–83.

118. Mak TK, Mangtani P, Leese J, et coll. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. Lancet Infect Dis. 2008;8:44–52.

119. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, et coll. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. Am J Epidemiol. 1997;148:1094–8.

120. Dodds L, McNeil SA, Fell SB, et coll. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. CMAJ. 2007;176:463–8.

121. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, et coll. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. Am J Obstet Gynecol. 2003;189:1705–12.

122. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Breese JS. Pandemic influenza and pregnant women. Emerg Infect Dis. 2008;14:95–100.

123. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et coll. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. JAMA. 2010;303:1517–25.

124. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, et al, for the California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. N Engl J Med. 2010;362:27–35.

125. Helferty M, Vachon J, Tarasuk J, et coll. Incidence of hospital admissions and severe outcomes during the first and second waves of pandemic (H1N1) 2009. CMAJ. 2010;182:1981-7. E pub 2010 Nov 8.

126. Ashley J, Smith T, Dunell K. Deaths in Great Britain associated with the influenza epidemic of 1989/90. Pop Trends. 1991;65:16–20.

127. Mulloolly JP, Barker WH, Nolan TF. Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. Public Health Rep. 1986;101:205–10.

128. Schoenbaum SC, Weinstein L. Respiratory infection in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 1979;22:293–300.

129. Widelock D, Csizmas L, Klein S. Influenza, pregnancy and fetal outcome. Public Health Rep. 1963;78:1–11.

130. Houseworth J, Langmuir AD. Excess mortality from epidemic influenza, 1957-1966. Am J Epidemiol. 1974;100:40–8.

131. Callaghan WM, Chu SY, Jamieson DJ. Deaths from seasonal influenza among pregnant women in the United States, 1998–2005. Obstet Gynecol. 2010;115:919–23.

132. Hulka JF. Effectiveness of polyvalent influenza vaccine in pregnancy:report of a controlled study during an outbreak of Asian influenza. Obstet Gynecol. 1964;23:830–7.

133. Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, et coll. Safety of influenza vaccination during pregnancy. Am J Obset Gynecol. 2005;192:1098–106.

134. France EK, Smith-Ray R, McClure D, et coll. Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160:1277–83.

135. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et coll. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. N Engl J Med. 2008;359:1–10.

136. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, et coll. Influenza immunization in pregnancy—antibody responses in mothers and infants. N Engl J Med. 2010;362:1644–5.

137. Eick AA, Uyeki TM, Klimov A, et coll. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165:104-11. Epub 2010 Oct 4.

138. Tamma PD, Ault KA, del Rio C, et coll. Safety of influenza vaccination during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2009;201:547–52.

139. Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, et coll. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009. Am J Obstet Gynecol. 2011;204:146.e1-7. E pub 2010 Oct 20.

140. Agence de la santé publique du Canada. Rapport de surveillance du vaccin - Les effets secondaires suivant l'immunisation Mise à jour : 27 avril 2010. Disponible au : http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/vacc/addeve-fra.php

141. European Medicines Agency. Fifteenth Pandemic Pharmacovigilance update. 8 April 2010. Disponible au : http://www.ema.europa.eu/pdfs/influenza/21323810en.pdf

142. Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, et coll. Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. Int J Epidemiol. 1973;2:229–35.

143. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Immunizing agents. In: Kaufman DW, editor. Birth defects and drugs in pregnancy. Boston (MA): Littleton Publishing Sciences Group; 1977. p. 314–21.

144. Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine:reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. J Infect Dis. 1979;140:141–6.

145. Englund JA, Mbawuike IN, Hammill H, et coll. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. J Infect Dis. 1993;68:647–56.

146. Deinard AS, Ogburn Jr P. A/NJ/8/76 influenza vaccination program:effects on maternal health and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol. 1981;140:240–5.

147. Groom AV, Jim C, Laroque M, et coll. Pandemic influenza preparedness and vulnerable populations in tribal communities. Am J Public Health. 2009;99 Suppl 2: S271–8.

148. Samet JM, Key CR, Kutvirt DM, et coll. Respiratory disease mortality in New Mexico's American Indians and Hispanics. Am J Public Health. 1980;70(5): 492–7.

149. La Ruche G, Tarantola A, Barboza P, et coll. for the Epidemic Intelligence Team at InVS. The 2009 pandemic H1N1 influenza and indigenous populations of the Americas and the Pacific. Euro Surveill. 2009;14(42):1–6.

150. Deaths related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) among American Indian/Alaska Natives – 12 states, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(48):1341–4.

151. Zarychanski R, Stuart TL, Kumar A, et coll. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. CMAJ. 2010;182:257–64.

152. Jouvet P, Hutchison J, Pinto R, et coll. Critical illness in children with influenza A/pH1N1 2009 infection in Canada. Paediatr Crit Care Med. 2010;11:603-9.

153. Campbell A, Rodin R, Kropp R, et coll. Risk of severe outcomes among patients admitted to hospital with pandemic (H1N1) influenza. CMAJ. 2010;182:349-55. E pub 2010 Feb 16.

154. International Center for Education Statistics. Individuals, families and children in poverty. In: Status and trends in the education of American Indians and Alaska Natives. 2008. Disponible au : http://nces.ed.gov/pubs2008/nativetrends/ind_1_6.asp.

155. Canada. Points saillants du rapport de la Commission royale sur les peuples autochtones - À l'aube d'un rapprochement. 1996. Disponible au : http://www.ainc-inac.gc.ca/ap/pubs/rpt/rpt-fra.asp

156. Clark M, Riben P, Nowgesic E. The association of housing density, isolation and tuberculosis in Canadian First Nations communities. Int J Epidemiol. 2002;31:940–3.

157. Larcombe L, Rempel JD, Dembinski I, et coll. Differential cytokine genotype frequencies among Canadian Aboriginal and Caucasian populations. Genes Immun. 2005;6:140–4.

158. Hayward AC, Harling R, Wetten S, et coll. 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.

159. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et coll. 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.

160. 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.

161. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et coll. 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.

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

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

164. 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.

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

166. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, et coll. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997–1998. J Infect Dis. 2002;185(8):1005–10.

167. Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, et coll. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. J Infect Dis. 2005;192(8):1318–22.

168. Tweed SA, Skowronski DM, David ST, et coll. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. Emerg Infect Dis. 2004;10(12):2196–9.

169. Skowronski DM, Li Y, Tweed SA, et coll. Protective measures and human antibody response during an avian influenza H7N3 outbreak in poultry in British Columbia, Canada. CMAJ. 2006;176(1):47–53.

170. Department of Health UK. Flu vaccination for poultry workers. Department of Health UK; 2007. Disponible au : http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAnd- Guidance/DH_063041.

171. Gray GC, Trampel DW, Roth JA. Pandemic influenza planning: Shouldn't swine and poultry workers be included? Vaccine. 2007 25(22):4376–81.

172. Turner DA, Wailoo AJ, Cooper NJ, et coll. The cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy adults 50–64 years of age. Vaccine. 2006;24(7):1035–43.

173. CATMAT. Statement on travel, influenza and prevention. Can Commun Dis Rep. 2005;31(ACS-2):1–8.

174. Beyer WEP, Nauta JJP,Palache AM, et coll. Immunogenicity and safety of inactivated influenza vaccines in primed populations: A systematic literature review and meta-analysis. Vaccine. 2011, doi:10.1016/j.vaccine.2011.05.040.

175. Loeb M, Russell ML, Moss L, et coll. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. JAMA. 2010;303:943–50.

176. Monto AS, Davenport FM, Napier JA, et coll. Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh Michigan, by vaccination of schoolchildren. J Infect Dis. 1970;122(1):16–25.

177. Esposito S, Marchisio P, Cavagna R, et coll. Effectiveness of influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory-related morbidity within the households. Vaccine. 2003;21(23):3162–8.

178. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et coll. Herd immunity in adults against influenza-like illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. Vaccine. 2005;23(13):1540–8.

179. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS,et coll. The Japanese experience with vaccinating school children against influenza. N Engl J Med. 2001;344(12):889–96.

180. Hurwitz ES, Haber M, Chang A, et coll. Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts. JAMA. 2000;284(13):1677–82.

181. Rudenko LG, Slepushkin AN, Monto AS, et coll. Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in schoolchildren and their unvaccinated contacts in Novgorod, Russia. J Infect Dis. 1993;168(4):881–7.

182. King JC Jr, Stoddard JJ, Gaglani MJ, et coll. Effectiveness of school-based influenza vaccination. N Engl J Med. 2006;355(24):2523–32.

183. Jordan R, Connock M, Albon E, et coll. Universal vaccination of children against influenza : are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence. Vaccine. 2006;24:1047–62.

184. Kwong JC, Stukel TA, Lim W, et coll. The effect of universal influenza immunization on mortality and health care use. PLoS Med. 2008;5(10); 1440–52.

185. Kwong JC, Maaten S, Upshur REG, et coll. The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: an ecological study. Clin Infect Dis. 2009;49:750–6.

186. Sander B, Kwong JC, Bauch CT, et coll. Economic appraisal of Ontario's universal influenza immunization program: a cost-utility analysis. PLoS Med. 2010;7:e10000256.

187. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR. 2010;59(No. RR-8):1-62.

188. Poland GA, Morse D. Improving the public health: the U.S. recommendation for universal influenza immunization. Vaccine. 2010;28:2799–800.

189. Kwong JC, Ge H, Rosella LC, et coll. School-based influenza vaccine delivery, vaccination rates, and healthcare use in the context of a universal influenza immunization program: An ecological study. Vaccine 2010;28:2722-2729.

190. Cawley J, Hull HF, Rousculp MD. Strategies for implementing school-located influenza vaccination of children: a systematic literature review. J Sch Health 2010;80:167-75.

191. Hull HF, Ambrose CS. Current experience with school-located influenza programs in the United States. A review of the medical literature. Human Vaccines 2011;7:153-60.

192. Elder A, O'Donnell B, McCruden E, et coll. Incidence and recall of influenza in a cohort of Glasgow healthcare workers during the 1993–4 epidemic: results of serum testing and questionnaire. BMJ. 1996;313:1241–2.

193. Lester RT, McGeer A, Tomlinson G, et coll. Use of, effectiveness of and attitudes regarding influenza vaccine among housestaff. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003;24:839–44.

194. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 2. Art. No.: CD005187. DOI: 10.1002/14651858.CD005187.pub3.

195. Skowronski DM, De Serres G, Dickinson J, et coll. Component-specific effectiveness of trivalent influenza vaccine as monitored through a sentinel surveillance network in Canada, 2006-2007. J Infect Dis. 2009;199:168-79.

196. Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, et coll. Effectiveness of AS03 adjuvanted pandemic H1N1 vaccine: case-control evaluation based on sentinel surveillance system in Canada, autumn 2009. BMJ. 2011;342:c7297. Epub 2011 Feb 3.

197. PCIRN/CIHR Influenza Research Network (PCIRN). Vaccine Effectiveness: SOS network. Disponible au : http://www.pcirn.ca/research-themes/vaccine-effectiveness.html

198. Squarcione S, Sgricia S, Biasio LR, et coll. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a split and subunit-adjuvanted influenza vaccine in elderly subjects. Vaccine. 2003;21:1268-1274.