

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

Recommandation sur le recours au vaccin vivant
atténué contre l'influenza (VVAI) chez
les personnes infectées par le VIH

PROTECTING AND EMPOWERING CANADIANS TO IMPROVE THEIR HEALTH



Public Health
Agency of Canada

Agence de la santé
publique du Canada

Canada

PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS, À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.

— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:

An Advisory Committee Statement (ACS)

National Advisory Committee on Immunization (NACI)

Recommendation on the Use of Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV) in HIV-Infected Individuals

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Agence de la santé publique du Canada

Indice de l'adresse 0900C2

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Tél. : 613-957-2991

Sans frais : 1-866-225-0709

Télééc. : 613-941-5366

ATS : 1-800-465-7735

Courriel : hc.publications-publications.sc@canada.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2020

Date de publication : August 2020

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

Cat. : HP40-268/2020F-PDF

ISBN : 978-0-660-35128-5

Pub. : 200074

PRÉAMBULE

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

En plus de la prise en compte du fardeau associé aux maladies et des caractéristiques vaccinales, l'ASPC a élargi le mandat du CCNI de façon à lui permettre d'inclure l'étude systématique des facteurs liés aux programmes dans la formulation de ses recommandations axées sur des données probantes. Cette initiative devrait aider le CCNI à prendre, en temps opportun, des décisions sur les programmes de vaccination financés par les fonds publics aux échelles provinciale et territoriale.

Les nouveaux facteurs que le CCNI devra examiner de façon systématique sont les suivants : économie, équité, éthique, acceptabilité et faisabilité. Au cours des années à venir, il s'emploiera à peaufiner ses approches méthodologiques dans le but de tenir compte de ces facteurs. Ce ne seront pas toutes ses déclarations qui exigeront une analyse approfondie de l'ensemble des facteurs programmatiques. Mais au fur et à mesure de la mise en œuvre de son mandat élargi, le CCNI produira des déclarations choisies qui incluront divers degrés d'analyses visant les programmes de santé publique.

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

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire de l'information contenue dans la présente déclaration du CCNI	5
I. Introduction	6
II. Méthodologie	8
III. Recours au VVAI chez les personnes infectées par le VIH	10
III.1 Préparation du VVAI dont l'utilisation est autorisée au Canada	10
III.2 Efficacité réelle et potentielle du vaccin	10
III.3 Immunogénicité du vaccin	10
III.4 Innocuité des vaccins	15
IV. Analyse	18
V. Recommandations	20
V.1 Recommandations sur la prise de décisions individuelles	20
V.2 Options de gestion	21
Tableaux	23
Liste des abréviations	42
Remerciements	44
Références	45
Annexe A : Organigramme PRISMA	49

SOMMAIRE DE L'INFORMATION CONTENUE DANS LA PRÉSENTE DÉCLARATION DU CCNI

Les points suivants mettent en évidence les renseignements clés pour les vaccinateurs. Veuillez consulter le reste de la déclaration pour obtenir plus de précisions.

1. Quoi

On recommande de vacciner chaque année contre la grippe les personnes de 6 mois ou plus, y compris celles infectées par le virus d'immunodéficience humaine (VIH). Avant d'émettre la présente déclaration, le CCNI avait déclaré que le vaccin vivant atténué contre l'influenza (VVAI) était contre-indiqué pour toutes les personnes infectées par le VIH.

2. Qui

La présente déclaration met à jour les lignes directrices du CCNI sur le recours au VVAI chez les personnes infectées par le VIH.

3. Comment

Le VVAI peut être une option pour ce qui est de la vaccination annuelle des enfants de 2 à 17 ans dont l'infection au VIH est stable, qui suivent un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) et dont le système immunitaire fonctionne assez bien. Il demeure toutefois contre-indiqué pour les adultes ayant contracté le VIH. Chez les enfants ainsi infectés, on doit réserver son administration aux sujets satisfaisant aux critères suivants :

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

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

4. Pourquoi

On considère que le VVAI est immunogénique chez les enfants de 2 à 17 ans dont l'infection au VIH est stable, qui suivent un HAART et dont le système immunitaire fonctionne assez bien. En effet, son profil d'immunogénicité pour cette population se compare à celui du vaccin inactivé contre l'influenza (VII). Même si l'on n'a découvert aucun problème d'innocuité dans ce vaccin, il n'existe pas assez de données probantes pour tirer des conclusions sur le taux d'apparition

d'évènements indésirables (ÉI) peu communs, rares et très rares après qu'on a administré le VVAI à des sujets infectés par le VIH. Pour certains enfants, l'administration intranasale du vaccin antigrippal peut être préférable à l'injection IM. À ce jour, on n'a pas encore recueilli suffisamment de données probantes pour recommander l'administration du VVAI aux adultes infectés par le VIH.

I. INTRODUCTION

On recommande de vacciner chaque année contre la grippe les personnes de 6 mois ou plus, y compris celles infectées par le virus d'immunodéficience humaine (VIH)⁽¹⁾. Le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) accroît la morbidité et la mortalité associées à la grippe. Cela dit, les données sur le fardeau de la grippe chez les personnes infectées par le VIH moins immunosuppressives sont rares et elles varient probablement selon le degré d'immunosuppression, l'efficacité de la thérapie antirétrovirale et les comorbidités⁽²⁻⁴⁾. Même si les données sont limitées, la vaccination antigrippale est immunogénique et efficace chez bon nombre de personnes infectées par le VIH⁽⁵⁻⁷⁾.

Le vaccin vivant atténué contre l'influenza (VVAI) est un type de vaccin contre la grippe saisonnière administré au moyen d'un vaporisateur intranasal. Les virus de la grippe contenus dans ce vaccin sont atténués de façon à ne pas causer la grippe et sont thermosensibles et adaptés au froid. Ainsi, ils se reproduiront dans la muqueuse nasale plutôt que dans les voies respiratoires inférieures. Une formulation quadrivalente du VVAI (VVAI4, FluMist^{MD} Quadrivalent, AstraZeneca) est autorisée au Canada pour les personnes de 2 à 59 ans. Le VVAI comporte plusieurs contre-indications, dont une pour enfants et adultes souffrant de maladies compromettant leur immunité. On recommande à ces populations le vaccin inactivé contre l'influenza (VII). L'avis précédent du CCNI recommandant aux personnes aux prises avec une maladie compromettant leur immunité de ne pas recevoir le VVAI reposait sur les opinions d'experts et le petit nombre d'études menées sur des enfants et adultes faiblement ou modérément immunosuppressifs en raison d'une infection au VIH ou du cancer (Recommandation du CCNI de catégorie D)⁽⁸⁾.

En général, les vaccins vivants sont contre-indiqués pour les personnes immunodéficientes, par crainte qu'ils ne rendent ces personnes malades. On a toutefois établi des critères pour les infections pour lesquelles le fardeau de la maladie est important et les vaccins vivants sont la seule option possible (la rougeole, par exemple), afin de permettre la vaccination lorsque le système immunitaire n'est pas gravement affaibli. On a démontré l'innocuité des vaccins vivants atténués, comme le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO) et le vaccin contre la varicelle, qui sont recommandés aux personnes infectées par le VIH si l'infection est maîtrisée et que leur système immunitaire fonctionne de façon satisfaisante.

L'analyse environnementale des recommandations du recours au VVAI chez les sujets infectés par le VIH et originaires soit de provinces ou territoires canadiens, soit de certains pays étrangers à revenu élevé, a révélé qu'il est contre-indiqué pour les personnes ainsi infectées en Colombie-Britannique, en Alberta, au Manitoba, en Saskatchewan, au Nouveau-Brunswick et aux États-Unis⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁹⁻¹⁴⁾, ainsi que pour les sujets immunocompromis en Ontario, à Terre-Neuve-et-Labrador et au Yukon⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Certaines compétences, dont le Québec, le Royaume-Uni et la France⁽¹⁸⁷⁻²⁰⁾, et des organisations professionnelles (comme l'Infectious Diseases Society of America, la British HIV Association et la British Children's HIV Association⁽²¹⁻²²⁾) sont d'avis que le VVAI peut être administré aux sujets infectés par le VIH qui satisfont à certains critères précis. Dans la

monographie sur FluMist^{MD} Quadrivalent, on déclare qu'il faut en peser attentivement les avantages et les risques avant d'administrer ce vaccin aux personnes immunosuppressives, mais sans affirmer carrément qu'il est contre-indiqué pour cette population⁽²³⁾.

Objectif des lignes directrices

La présente déclaration d'un comité consultatif a pour objectifs d'examiner les données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle, l'immunogénicité et l'innocuité du recours au VVAI chez les sujets infectés par le VIH et de mettre à jour les lignes directrices sur l'utilisation de ce vaccin au sein de cette population.

II. MÉTHODOLOGIE

La méthodologie de l'examen systématique avait été précisée *a priori* dans un protocole écrit comportant les questions d'examen, la stratégie de recherche, les critères d'inclusion et d'exclusion, ainsi que l'évaluation de la qualité. Le Groupe de travail sur l'influenza (GTI) du CCNI a approuvé le protocole après l'avoir passé en revue.

Question de recherche

Quelles sont l'efficacité réelle et potentielle, l'immunogénicité et l'innocuité du VVAI chez les sujets infectés par le VIH?

- P (population) :** Personnes infectées par le VIH
- I (intervention) :** Vaccin vivant atténué contre l'influenza
- C (comparaison) :** Administration d'un VII ou d'un placebo aux sujets infectés par le VIH, administration d'un VVAI aux sujets non infectés, ou absence d'élément de comparaison
- R (résultats) :** Efficacité réelle et potentielle, immunogénicité, innocuité et élimination du virus du vaccin

La stratégie de recherche repose sur la question de recherche et sur le modèle PICR ci-dessus, en consultation avec un bibliothécaire de la Bibliothèque de la santé de Santé Canada et de l'ASPC (stratégie de recherche disponible sur demande). À partir du début jusqu'au 13 avril 2018, on a fouillé dans les bases de données électroniques d'EMBASE, de MEDLINE, de Scopus, de ProQuest Public Health, de ClinicalTrials.gov et de PROSPERO, en quête d'articles trouvés dans la recherche originale et d'observations médicales. Pour ce faire, on a employé les termes VVAI et VIH. Précisons qu'on s'est limité aux articles publiés en français ou en anglais. De plus, on a procédé à une recherche manuelle dans les études incluses en vérifiant les listes de référence afin de découvrir d'autres publications pertinentes. On a également effectué une recherche manuelle dans les listes de référence des articles de recherche secondaire pertinents qu'on avait trouvés. Deux examinateurs vérifiaient indépendamment la pertinence des dossiers trouvés en fouillant dans la base de données. Ils examinaient d'abord leur titre et leur résumé. Après avoir obtenu le texte intégral des dossiers qu'ils jugeaient potentiellement admissibles, ils vérifiaient s'il était possible de les inclure dans la revue. On trouve l'organigramme PRISMA à l'Annexe A. Le premier examinateur extrayait les données et le second les validait de façon autonome. Les deux évaluaient indépendamment la qualité de l'étude à la lumière des critères relevés par Harris et coll.⁽²⁴⁾. Ils résolvaient leurs désaccords ou les différences dans leurs résultats en parvenant à un consensus après en avoir discuté. La synthèse des connaissances a été dégagée par deux membres du CCNI (DM et ND) et supervisée par le GTI.

On a inclus les études satisfaisant aux deux critères suivants :

1. La population ou sous-population étudiée se composait de personnes infectées par le VIH;
2. L'étude évaluait l'efficacité réelle ou potentielle du VVAI administré, son immunogénicité ou son innocuité (y compris son effet sur les marqueurs de l'infection au VIH), ou encore l'excrétion du virus du vaccin.

On a exclu les études satisfaisant à l'un des critères suivants :

1. L'étude ne présentait aucune donnée sur l'efficacité réelle ou potentielle du VVAI, son immunogénicité ou son innocuité, ni sur l'élimination du virus;
2. Elle était écrite dans une langue autre que le français ou l'anglais;
3. Elle était *in vitro* ou menée sur des échantillons non humains;
4. L'article était un éditorial, une chronique d'opinion ou un reportage;
5. L'étude présentait uniquement la recherche secondaire (examen de la littérature, examen systématique, méta-analyse, etc.);
6. Le VVAI étudié n'était pas un VVAI saisonnier fondé sur le « squelette » Ann Arbor.

Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation

Ce système (SCSESSI) surveille l'apparition d'évènements indésirables (ÉI) après la vaccination. On y a mené une recherche pour découvrir si l'on avait constaté des ÉI après l'administration d'un VVAI chez des sujets infectés par le VIH. On a retenu les rapports mentionnant des vaccins portant le nom commercial de FluMist^{MD} ou de FluMist^{MD} Quadrivalent ainsi que des mots clés (VIH, infection au VIH, sida, etc.) dans les antécédents médicaux ou les renseignements supplémentaires.

Suivi des recommandations

Après l'évaluation critique de chaque étude, on a préparé des tableaux sommaires (Tableaux 3, 4 et 5) attribuant une cote à la qualité des données probantes et suivant la hiérarchie méthodologique du CCNI, et l'on a formulé des recommandations sur l'utilisation du vaccin. Après un examen approfondi des données probantes, le CCNI a approuvé le 5 juin 2019 la recommandation de la présente déclaration. On trouvera dans les sections suivantes la description des facteurs pertinents, le motif de chaque décision et les lacunes dans les connaissances.

III. RECOURS AU VVAI CHEZ LES PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIH

III.1 Préparation du VVAI dont l'utilisation est autorisée au Canada

On administre le VVAI au moyen d'un vaporisateur intranasal. Les virus de la grippe contenus dans ce vaccin sont atténués de façon à ne pas causer la grippe, et sont thermosensibles et adaptés au froid. Ainsi, ils se reproduiront dans la muqueuse nasale plutôt que dans les voies respiratoires inférieures. Une formulation quadrivalente du VVAI (VVAI4, FluMist^{MD} Quadrivalent) est autorisée au Canada pour les personnes de 2 à 59 ans. Par contre, sa formulation trivalente (VVAI3, FluMist^{MD}, AstraZeneca) n'est plus offerte au pays.

Tableau 1. Caractéristiques du vaccin antigrippal FluMist^{MD} Quadrivalent

Voie d'administration	Dosage	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Intranasale	Chaque dose de 0,2 mL contient 10 ^(6,5-7,5) unités de foyers fluorescents de virus réassortis vivants atténués administrées dans chaque narine sous la forme de doses de 0,1 mL.	<ul style="list-style-type: none"> • Arginine • Protéines d'œuf (quantité infime) • Hydrolysate de gélatine • Gentamicine (quantité infime) • Glutamate de sodium • Sucrose

III.2 Efficacité réelle et potentielle du vaccin

On n'a découvert aucune étude sur l'efficacité réelle ou potentielle du VVAI chez les personnes infectées par le VIH.

III.3 Immunogénicité du vaccin

III.3.1 Corrélats de la protection contre l'infection grippale

Pour les évaluations sérologiques de l'inhibition de l'hémagglutination (IH), on croit qu'un titre d'IH de 1:40 correspondrait à une efficacité potentielle de 50 à 70 % contre les symptômes cliniques de la grippe chez des adultes en santé, mais qu'il peut varier en fonction des caractéristiques et de l'âge du sujet, de la population et du type de vaccin⁽²⁵⁾. On n'a pas déterminé de corrélat semblable pour la protection qui existerait entre le titre des anticorps et l'efficacité potentielle du vaccin chez les enfants. On calcule la concentration d'anticorps IH observés dans le sérum en faisant la moyenne géométrique des titres (MGT), qui est la moyenne des valeurs logarithmiques des titres d'anticorps dans le sérum. Le taux de séroprotection est la proportion de sujets dont le titre d'anticorps IH est égal ou supérieur à 1:40 après la vaccination. Le taux de séroconversion est la proportion de sujets dont le titre d'anticorps IH augmente considérablement après la vaccination (ce titre est passé d'une valeur égale ou inférieure à 1:10 à une valeur égale ou supérieure à 1:40, ou encore il a au moins quadruplé). Ce facteur de multiplication est le ratio entre les titres d'anticorps IH après et avant la vaccination. On n'a pas déterminé clairement les

corrélats de protection contre la grippe pour les autres évaluations de l'immunité humorale, comme l'essai de microneutralisation (MN)⁽²⁶⁾, et les évaluations de l'immunité cellulaire.

III.3.2 Caractéristiques des études d'immunogénicité

Trois études se sont penchées sur l'immunogénicité du VVAI chez un total de 191 enfants et jeunes adultes de 2 à 25 ans et infectés par le VIH⁽²⁷⁻²⁹⁾, et une quatrième étude a examiné l'immunogénicité de ce vaccin chez 28 adultes infectés de 18 ans ou plus⁽³⁰⁾. Ces quatre études étaient de bonne qualité selon les cotes de Harris et coll. (2001)⁽²⁴⁾. Le Tableau 2 résume les principales caractéristiques de ces études et le Tableau 7 fournit des détails supplémentaires sur celles qui évaluent l'immunogénicité.

Tableau 2. Caractéristiques des études d'immunogénicité mentionnées dans l'examen systématique

Auteur	Conception des études (vaccin administré)	Population étudiée	Résultats
King et coll. (2000) ⁽³⁰⁾	Essai contrôlé randomisé (ECR) (VVAI3 et placebo)	Adultes de 18 à 58 ans infectés par le VIH [VIH+] (n = 57 au total, dont 28 ont reçu le VVAI3) et non infectés [VIH-] (n = 54 au total, dont 27 ont reçu le VVAI3) Critères d'admissibilité des sujets VIH+ : catégorie d'immunité A1-2, taux d'ARN du VIH dans leur plasma inférieur à 10 000 copies/mL et concentration de lymphocytes CD4 supérieure à 200/μL (ils doivent suivre un régime antirétroviral stable si elle est égale ou inférieure à 500/μL) dans les trois mois précédant la vaccination	Réponse anticorps IH
King et coll. (2001) ⁽²⁷⁾	ECR (VVAI3)	Enfants de moins de 8 ans VIH+ (n = 24) et VIH- (n = 25) Critères d'admissibilité des sujets VIH+ : catégorie d'immunité N1-2 ou A1-2, taux d'ARN du VIH dans leur plasma inférieur à 10 000 copies/mL dans les 100 jours précédant leur participation	Réponse anticorps IH
Levin et coll. (2008) ⁽²⁸⁾ Weinberg et coll. (2010a) ⁽³¹⁾ Weinberg et coll. (2010b) ⁽³²⁾	ECR (VVAI3 et VII3)	Enfants de 5 à 17 ans VIH+ (n = 243 au total, dont 122 ont reçu le VVAI3 et 121, le VII3) Critères d'admissibilité des sujets VIH+ : sujets dont l'infection au VIH est stable, qui suivent un HAART depuis au moins 16 semaines et dont le taux d'ARN du VIH-1 dans leur plasma est inférieur à 60 000	Réponse anticorps IH et MN; réponse anticorps à l'IgA et à l'IgG salivaires et des muqueuses; réponse des lymphocytes T.

Auteur	Conception des études (vaccin administré)	Population étudiée	Résultats
		copies/mL dans les 60 jours précédant la vaccination. Tous les sujets avaient reçu le VII3 dans au moins une des deux années précédentes.	
Curtis et coll. (2015) ⁽²⁹⁾ Weinberg et coll. (2016) ⁽³³⁾	Étude de cohorte prospective (VVAI4)	Enfants et jeunes adultes de 2 à 25 ans VIH+ (n = 45) et VIH- (n = 55) Critères d'admissibilité des sujets VIH+ : concentration de lymphocytes CD4 supérieure à 15 % ou à 200/μL et sujet prenant une combinaison de médicaments antirétroviraux (cMAR), ou encore concentration supérieure à 25 % ou à 500/μL si le sujet ne prend pas une cMAR. Tous les sujets s'étaient fait vacciner contre la grippe au moins une fois au cours des saisons précédentes.	Réponse anticorps IH et MN; réponse anticorps IgA nasale et des muqueuses; réponse IgA et IgG des lymphocytes B mémoires; réponse des lymphocytes T.

Abréviations : ARN, acide ribonucléique; cMAR, combinaison de médicaments antirétroviraux; ECR, essai contrôlé randomisé; HAART, traitement antirétroviral hautement actif; IgA, immunoglobuline A; IgG, immunoglobuline G; IH, inhibition de l'hémagglutination; MN, microneutralisation; VIH, virus de l'immunodéficience humaine; VIH+, infecté par le VIH; VIH-, non infecté par le VIH; VII3, vaccin trivalent inactivé contre l'influenza; VVAI, vaccin vivant atténué contre l'influenza.

III.3.3 Réponse anticorps IH

Trois études se sont penchées sur la réponse anticorps IH après l'administration du VVAI chez des enfants et de jeunes adultes infectés par le VIH⁽²⁷⁻²⁹⁾, et une quatrième a examiné la réponse à ce vaccin chez des adultes infectés⁽³⁰⁾.

Réponse selon l'état sérologique VIH

King et coll. (2001) ont découvert dans l'ECR qu'ils ont effectué sur l'administration du VVAI3 à des enfants infectés ou non par le VIH qu'après une dose de ce vaccin, 59 % des enfants infectés et 76 % des enfants non infectés avaient obtenu une séroprotection contre au moins une des trois souches de virus⁽²⁷⁾. De 28 à 35 jours après l'administration de la seconde dose du VVAI, la séroprotection contre au moins une des trois souches s'est accrue pour passer à 77 % chez les enfants infectés et à 83 % chez les enfants non infectés. Sur le plan statistique, on n'a observé aucune différence sensible entre les enfants infectés et ceux qui ne l'étaient pas pour ce qui est du taux et de l'intensité de leurs réponses sérologiques.

Dans l'étude de cohorte prospective menée par Curtis et coll. (2015), les taux de séroprotection avant et après la vaccination ne comportaient pas de différences statistiques sensibles entre les enfants et les jeunes adultes infectés au VIH et la population non infectée, et ce, pour les quatre souches de vaccin du VVAI4⁽²⁹⁾. Les réponses anticorps IH étaient peu marquées. En effet, les proportions de sujets dont le titre était supérieur ou égal à 1:40 de 14 à 21 jours après leur vaccination ne différaient pas des conditions de base pour A(H1N1), A(H3N2) et B/Victoria dans

les deux groupes. Pour B/Yamagata, le taux de séroprotection a augmenté de façon prononcée dans le groupe infecté par le VIH ($p = 0,03$), mais pas dans le groupe non infecté.

Dans le cas de la comparaison de King et coll. (2000) entre un ECR du VVAI3 et un placebo chez des adultes infectés ou non par le VIH, le niveau de séroprotection avant la vaccination était élevé et un nombre infime de sujets dans les deux groupes ont vu leur titre IH augmenter d'un facteur égal ou supérieur à 4 après leur vaccination⁽³⁰⁾. On n'observait aucune différence sensible de la MGT avant la vaccination et de 28 à 35 jours après la vaccination, et ce, parmi tous les groupes étudiés.

Réponse par type de vaccin

Dans leur ECR où ils ont comparé le VVAI3 au trivalent (VII3) chez des enfants infectés par le VIH, Levin et coll. (2008) ont découvert que les proportions des sujets dont le titre IH était supérieur ou égal à 1:40 aux conditions de base et 4 et 24 semaines après la vaccination étaient semblables dans les deux groupes pour A(H1N1) et A(H3N2), mais qu'elles étaient supérieures pour les sujets vaccinés au VII3 pour la grippe B⁽²⁸⁾, et ce, aux trois moments de comparaison. Les proportions pour lesquelles on a constaté que le titre avait quadruplé pour A(H1N1) ont enregistré des résultats semblables pour le VVAI3 et le VII3. Cependant, un nombre beaucoup plus élevé de sujets ayant reçu le VII3 ont vu leur titre quadrupler pour A(H3N2) et la grippe B. Les MGT après l'administration de ces deux vaccins étaient semblables dans le cas d'A(H1N1), mais elles étaient considérablement plus élevées après l'administration du VII3 pour A(H3N2) et la grippe B. Les régressions linéaires multivariées ont montré qu'il existait un rapport direct entre les MGT avant la vaccination et 4 semaines après celle-ci pour les trois souches, et ce, pour les deux vaccins.

Réponse aux mauvaises souches

Dans leur ECR, Levin et coll. (2008) ont découvert que les réponses anticorps IH aux mauvaises souches d'A(H3N2) et de grippe B non contenues dans les vaccins administrés étaient plus marquées 4 et 24 semaines après l'administration du VVAI3 et du VII3. Cependant, le titre IH chez les sujets ayant reçu le VII3 était beaucoup plus élevé 4 et 24 semaines après la vaccination contre les mauvaises souches d'A(H3N2) et de la grippe B que celui des sujets ayant reçu le VVAI3 ($p < 0,0003$ pour les comparaisons)⁽³¹⁾.

L'étude de cohorte rétrospective de Curtis et coll. (2015) a examiné les réponses anticorps IH chez des enfants et de jeunes adultes infectés ou non par le VIH ayant reçu le VVAI4 pour les souches A(H1N1) et B/Yamagata, ainsi que la souche A(H1N1) dérivée en circulation pour la saison 2013-2014⁽³³⁾. Les titres IH ont augmenté de façon marquée de 14 à 21 jours après la vaccination contre les trois virus ($p \leq 0,02$). Ils ne diffèrent pas selon l'état sérologique VIH du sujet avant et après sa vaccination, et ils se sont considérablement accrus de 14 à 21 jours après la vaccination contre les trois virus ($p \leq 0,02$).

III.3.4 Réponse anticorps au test de microneutralisation

Deux études se sont penchées sur la réponse anticorps au VVAI à la suite de la MN chez des personnes infectées par le VIH⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾.

Réponse par type de vaccin

Dans l'ECR de Levin et al. (2008), la proportion d'enfants infectés par le VIH dont le titre de MN était égal ou supérieur à 1:40 était semblable pour le VVAI3 et le VII3 aux conditions de base et 4 et 24 semaines après la vaccination, et ce, pour les trois souches⁽²⁸⁾⁽³¹⁾. Quatre et 24 semaines après la vaccination, on a observé des hausses sensibles dans les titres de MN contre toutes les

souches chez les sujets ayant reçu le VVAI3 et le VII3, mais les titres de MN pour ce dernier 4 semaines après la vaccination étaient deux ou trois fois plus élevés que pour le VVAI3 ($p \leq 0,002$). Dans l'analyse multivariée, seule la charge virale du VIH dans le plasma était inversement proportionnelle aux réponses MN aux trois souches du vaccin chez les sujets ayant reçu le VII3 et à A(H1N1) chez les sujets ayant reçu le VVAI3.

Réponse aux mauvaises souches

On a mesuré les titres MN contre la souche A(H1N1) et une souche A(H1N1) mal appariée en circulation de 14 à 21 jours après l'administration du VVAI4. Les titres ont augmenté de façon significative pour les deux souches chez des enfants et de jeunes adultes non infectés par le VIH. Cela dit, chez les enfants et les jeunes adultes infectés, cette hausse était importante uniquement pour la souche A(H1N1) mal appariée en circulation⁽³³⁾.

III.3.5 Réponse anticorps aux immunoglobulines A et G des muqueuses

Deux études ont examiné les réponses anticorps à l'immunoglobuline A (IgA)⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾ et une troisième étude s'est penchée sur les réponses anticorps à l'immunoglobuline G (IgG)⁽²⁸⁾ chez des enfants et de jeunes adultes infectés par le VIH. Il n'existait pas d'étude examinant ces réponses chez les adultes de plus de 25 ans ainsi infectés.

Réponse selon l'état sérologique VIH

Curtis et coll. (2015) ont découvert que les concentrations nasales d'anticorps IgA contre les souches contenues dans le VVAI4 se sont considérablement accrues après la vaccination chez les enfants et les jeunes adultes infectés ou non ($p < 0,05$). Après la vaccination, on a noté une hausse de la concentration d'anticorps contre la souche A(H1N1) dérivée en circulation chez les enfants infectés mais non dans la population non infectée⁽²⁹⁾⁽³³⁾. On n'a constaté aucune différence marquée dans les concentrations nasales d'IgA contre les souches quel que soit l'état sérologique des sujets, à l'exception des niveaux d'IgA après la vaccination pour B/Victoria, lesquels étaient beaucoup plus élevés dans la population infectée. La réponse IgA s'est produite plus tôt et, pour les souches de la grippe A, a duré plus longtemps chez le groupe non infecté que chez le groupe infecté.

Aucune étude n'a examiné la réponse IgG dans les muqueuses chez les personnes infectées par rapport aux personnes non infectées.

Réponse par type de vaccin

Dans leur ECR, Levin et coll. (2008) ont découvert que le VVAI3 et le VII3 augmentaient la quantité d'IgG salivaire chez les enfants infectés par le VIH. Cette hausse était passablement plus marquée pour le VII3 que pour le VVAI3 4 semaines après la vaccination, mais on n'a constaté aucune différence importante entre les groupes 24 semaines après la vaccination. L'analyse multivariée a démontré que les réponses IgG salivaires 4 semaines après l'administration des deux vaccins étaient directement associées aux concentrations de base d'IgG dans la salive et inversement proportionnelles à la charge virale de base du VIH dans le plasma⁽²⁸⁾⁽³¹⁾. Étant donné qu'on a détecté des réponses IgA salivaires seulement chez une minorité de participants, on n'a signalé aucun résultat important⁽²⁸⁾⁽³¹⁾.

III.3.6 Réponse IgA et IgG des lymphocytes B mémoires

Une seule étude a examiné la réponse IgA et IgG des lymphocytes B mémoires au VVAI chez les enfants et les jeunes adultes infectés par le VIH⁽²⁹⁾. Aucune des études n'a examiné cette réponse chez les adultes infectés de plus de 25 ans.

Réponse selon l'état sérologique VIH

L'étude de cohorte prospective de Curtis et coll. (2015) sur les enfants et les jeunes adultes, à laquelle on a ajouté des données de Weinberg et coll. (2016), a découvert que leur infection au VIH n'était pas associée à des différences, avant leur vaccination au VVAI4, dans les réponses IgG des lymphocytes B mémoires aux souches A(H1N1) et B/Yamagata ou à la souche A(H1N1) dérivée en circulation. Bien qu'on n'ait observé aucune différence marquée dans les réponses 14 à 21 jours après la vaccination selon l'état sérologique VIH pour la souche A(H1N1) ou la souche A(H1N1) dérivée, la réponse IgG des lymphocytes B mémoires pour la souche B/Yamagata était plus faible dans le groupe infecté au VIH que dans le groupe non infecté ($p = 0,04$)⁽³³⁾. Qu'ils soient infectés ou non, la plupart des sujets étudiés n'avaient pas d'IgA détectables provenant de cellules B mémoires avant et après la vaccination, quelle que soit la souche de grippe⁽³³⁾.

III.3.7 Réponse des lymphocytes T

Deux études ont examiné la réponse des lymphocytes T au VVAI chez des enfants et de jeunes adultes infectés par le VIH⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾. Aucune des études n'a examiné cette réponse chez les adultes infectés de plus de 25 ans.

Réponse selon l'état sérologique VIH

Curtis et coll. (2015) ont observé que, chez les enfants et les jeunes adultes séropositifs qui ont pris part à l'étude, les réponses des lymphocytes T étaient plus faibles que chez les participants non infectés pour toutes les souches contenues dans le VVAI4 avant la vaccination ($p \leq 0,06$) et aussi plus faibles 14 à 21 jours après l'administration du vaccin et pour les souches A(H1N1) dérivées en circulation ($p \leq 0,04$), mais pas pour B/Yamagata. Le facteur de multiplication dans les réponses des lymphocytes T avant et après la vaccination ne différait pas selon l'état sérologique VIH⁽³³⁾.

Réponse par type de vaccin

Dans une sous-analyse de l'ECR de Levin et coll. (2008) sur des enfants infectés par le VIH, on a constaté une diminution inattendue des lymphocytes T après l'administration du VVAI3 et du VII3. Quatre et 24 semaines après la vaccination, l'administration du VII3 a considérablement réduit la réponse des lymphocytes T à toutes les souches grippales ($p \leq 0,02$) comparativement au VVAI3. Les réponses non spécifiques à la phytohémagglutinine avaient aussi tendance à diminuer 4 semaines après l'administration du VII3 en comparaison avec le VVAI3 ($p = 0,07$), mais elles se sont remises à grimper après 24 semaines⁽³²⁾.

III.4 Innocuité des vaccins

On a observé des ÉI après la vaccination au VVAI dans cinq études : trois d'entre elles portaient sur des enfants et de jeunes adultes infectés par le VIH⁽²⁷⁻²⁹⁾ et deux sur des adultes infectés⁽³⁰⁾⁽³⁴⁾. Trois études portaient sur les effets de l'administration du VVAI sur l'infection au VIH : deux d'entre elles chez des enfants infectés⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾ et une chez des adultes infectés⁽³⁰⁾. Quatre études étaient de bonne qualité, tandis que la cinquième était passable. Le Tableau 8 fournit des détails supplémentaires sur les études évaluant l'innocuité des vaccins.

III.4.1 Évènements indésirables se manifestant après la vaccination

ÉI selon l'état sérologique VIH

Dans un ECR effectué chez des enfants infectés ($n = 24$) et non infectés ($n = 25$) ayant reçu deux doses de VVAI3, on n'a constaté aucune différence sensible selon l'état sérologique VIH dans le nombre ou la durée des ÉI, y compris la fièvre et le syndrome grippal (SG)⁽²⁷⁾. On a enregistré un

épisode de SG après 38 doses de VVAI chez des enfants infectés et 2 épisodes après 49 doses chez des enfants non infectés.

Dans une étude de cohorte prospective menée auprès d'enfants et de jeunes adultes de 2 à 25 ans infectés ($n = 45$) ou non infectés ($n = 55$) ayant reçu le VVAI4, des courbatures et des pertes d'énergie se sont produites beaucoup plus souvent chez les sujets infectés que chez les sujets non infectés (respectivement 17,8 et 3,6 %, $p = 0,04$; et 24,4 et 5,4 %, $p = 0,01$)⁽²⁹⁾. On n'a observé entre les deux groupes aucune différence quant aux autres ÉI attendus ou non sollicités, y compris la congestion et l'écoulement nasal.

Dans un ECR comparatif avec placebo dans lequel on avait administré le VVAI3 chez des adultes infectés par le VIH ($n = 57$ au total; 28 ont reçu le VVAI3) et non infectés ($n = 54$ au total; 27 ont reçu le VVAI3), le taux de congestion et d'écoulement nasal était, en général, considérablement supérieur chez les sujets qui avaient reçu le VVAI3 que chez ceux qui avaient reçu le placebo, mais on n'a constaté aucune différence entre les sujets infectés qui avaient reçu ce vaccin et ceux qui n'étaient pas infectés (respectivement 61 et 78 %)⁽³⁰⁾. On n'a enregistré aucune différence marquée dans les taux des autres ÉI entre les sujets qui avaient reçu le VVAI et ceux qui avaient reçu le placebo, ni entre les sujets infectés et les sujets non infectés.

Évènements indésirables selon le type de vaccin

Dans un ECR mené auprès d'enfants infectés par le VIH qui avaient reçu le VVAI3 ($n = 122$) ou le VII3 ($n = 121$), les ÉI observés dans les 28 jours suivant la vaccination étaient semblables pour les deux groupes, à l'exception des réactions au point d'injection à la suite de l'administration du VII3 (23 %). On a aussi constaté des symptômes rhino-pharyngiens plus fréquents après l'administration du VVAI3 par rapport au VII3 (52 et 31 %, $p = 0,002$)⁽²⁸⁾. On n'a pas observé de différences importantes sur le plan des symptômes pulmonaires (asthme, respiration sifflante, toux, douleur thoracique, pneumonie), que le sujet ait reçu le VVAI3 ou le VII3 (32 et 26 %). La gravité des réactions était également semblable pour les deux groupes.

Menegay et coll. (2017) ont mené une étude de cohorte rétrospective sur le SG se manifestant dans les 30 jours suivant l'administration du VII ou du VVAI chez des membres de l'armée de l'air américaine infectés par le VIH. Parmi tous les membres actifs de l'armée de l'air infectés ayant reçu des vaccins antigrippaux au cours des dix années précédentes, une seule des 121 vaccinations au VVAI (0,8 %) a été suivie d'un diagnostic de SG (défini comme des consultations médicales ayant pour code de fièvre ICD-9 ou un code représentant une détresse respiratoire aiguë ou une maladie virale non précisée) au cours de la période de 30 jours suivant la vaccination. À titre de comparaison, on a posé 16 diagnostics de SG après l'administration du VII. On n'a pas précisé le nombre de fois où le VII a été administré⁽³⁴⁾.

Aucune étude n'a signalé d'évènements indésirables graves (ÉIG) attribuables au VVAI.

Systeme canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation

Depuis 2010, année où l'on a autorisé l'usage du VVAI au Canada, on n'a signalé aucun ÉI après la vaccination chez des sujets infectés par le VIH, quel que soit leur âge.

III.4.2 Effets sur l'infection au VIH

Dans deux études menées auprès d'enfants infectés par le VIH ($n = 146$ au total), le VVAI3 n'a eu aucun effet sensible sur la charge virale de l'ARN du VIH, ni sur le nombre de CD4⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾. De plus, un essai comparatif avec placebo effectué auprès d'adultes infectés ayant reçu le VVAI3 ($n = 28$) n'a montré aucun effet important sur la charge virale de l'ARN du VIH, ni sur le nombre de CD4 par rapport à l'administration du placebo ($n = 29$)⁽³⁰⁾.

III.4.3 Élimination du virus contenu dans le vaccin

Quatre études portaient sur l'effet de l'infection au VIH sur l'élimination du virus contenu dans le VVAI : trois d'entre elles chez des enfants et de jeunes adultes infectés⁽²⁷⁻²⁹⁾ et une chez des adultes infectés⁽³⁰⁾.

Élimination du virus contenu dans le vaccin selon l'état sérologique VIH

Dans deux études examinant l'élimination du virus contenu dans le VVAI chez 65 enfants et jeunes adultes infectés par le VIH et 80 sujets non infectés, on n'a observé aucune différence marquée selon l'état sérologique dans les proportions de sujets ayant éliminé le virus contenu dans le vaccin, la quantité de virus éliminée⁽²⁷⁾⁽²⁹⁾, les types de virus éliminés ou le moment ou la durée de cette élimination⁽²⁹⁾. Dans une étude menée auprès d'adultes, l'élimination du virus contenu dans le VVAI était rare : un seul des 28 adultes infectés a éliminé le virus, tandis qu'aucun des 27 adultes non infectés ne l'a fait⁽³⁰⁾. Bien qu'une autre étude n'ait pas précisé combien d'enfants infectés avaient éliminé le virus contenu dans le vaccin, les auteurs ont déclaré que la fréquence d'élimination du virus ressemblait à la fréquence qu'on avait déjà observée chez les enfants infectés et non infectés et chez les adultes infectés⁽²⁸⁾.

Prédicteurs immunologiques de l'élimination du virus contenu dans le vaccin

Deux études ont examiné les associations entre les paramètres immunologiques aux conditions de base et l'élimination du virus contenu dans le vaccin⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾.

Dans une étude menée auprès de 113 enfants infectés par le VIH ayant reçu le VVAI3⁽²⁸⁾, ceux qui avaient éliminé A(H1N1) avaient des titres IH et MN beaucoup moins élevés aux conditions de base que les enfants qui ne l'avaient pas éliminé ($p < 0,001$ pour les deux)⁽³¹⁾. On a également constaté une tendance semblable mais peu importante pour les titres IH et MN pour ce qui est de l'élimination du virus de la grippe B⁽³¹⁾ et pour les titres IH pour ce qui est de l'élimination d'A(H3N2)⁽²⁸⁾. On a enregistré une hausse des concentrations des IgG et IgA salivaires aux conditions de base chez ceux qui n'avaient pas éliminé une souche du virus du vaccin antigrippal par rapport à ceux qui l'avaient fait ($p =$ respectivement 0,05 et 0,02). Ni des titres supérieurs ou égaux à 1:40 aux conditions de base pour l'IH ou la MN ne protégeaient entièrement de l'élimination⁽³¹⁾.

Une étude portant sur l'administration du VVAI4 à des enfants et jeunes adultes n'a découvert aucune association importante entre l'IH dans le sérum de prévacination ou les niveaux d'anticorps IgA dans les muqueuses et l'élimination du virus contenu dans le vaccin chez 45 sujets infectés par le VIH⁽²⁹⁾. Chez les sujets non infectés, on a trouvé que des titres IH élevés dans le sérum de prévacination seraient vraisemblablement liés à la faible élimination de B/Victoria et de B/Yamagata ($p < 0,001$) et que des concentrations élevées d'IgA nasale aux conditions de base seraient vraisemblablement liées à la faible élimination de B/Yamagata ($p = 0,01$)⁽²⁹⁾.

IV. ANALYSE

Le présent examen systématique a relevé huit articles⁽²⁷⁻³⁴⁾ portant sur cinq études sur l'immunogénicité de l'administration du VVAI chez les sujets infectés par le VIH, son innocuité ou les deux. Quatre études étaient de bonne qualité, tandis que la cinquième était passable. On comptait parmi les problèmes de méthodologie possibles la petitesse de l'échantillon⁽²⁷⁾⁽³⁰⁾ et les différences observées entre les groupes étudiés aux conditions de base⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³¹⁻³³⁾.

On a étudié l'immunogénicité chez 191 enfants et adultes de moins de 25 ans et chez 28 adultes de plus de 18 ans⁽²⁷⁻³³⁾. Sur le plan des réponses sérologiques, on n'a enregistré aucune différence sensible dans les réponses anticorps IH après l'administration du VVAI, que le sujet soit ou non infecté par le VIH⁽²⁷⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾. Dans l'étude menée par Curtis et coll. (2015), la réponse IH à B/Yamagata était meilleure chez les personnes infectées que chez les personnes non infectées. Le fait que les sujets infectés étaient en moyenne beaucoup plus âgés que les sujets non infectés a peut-être influé sur les résultats en provoquant une réponse moins intense dans ce dernier groupe⁽²⁹⁾⁽³³⁾.

On a observé une hausse importante des titres MN par rapport aux mauvaises souches, mais pas dans la souche A(H1N1) dans une étude portant sur des enfants et de jeunes adultes infectés⁽²⁹⁾⁽³³⁾.

Les proportions de sujets infectés dont les titres IH sont supérieurs ou égaux à 40 pour le VVAI et le VII étaient semblables pour A(H1N1) et A(H3N2), mais plus élevées pour le VII et la grippe B; et les titres des anticorps étaient statistiquement plus élevés pour le VII et les souches A(H3N2) et de la grippe B⁽²⁸⁾ et pour les mauvaises souches⁽³¹⁾.

La proportion de sujets infectés dont les titres MN étaient supérieurs ou égaux à 1:40 était semblable après la vaccination pour le VVAI et le VII, mais l'intensité de la réponse était plus forte pour le VII que pour le VVAI⁽³¹⁾. Comme on l'a noté plus tôt, les corrélats immunologiques de la protection contre la grippe sont relativement bien établis pour les anticorps IH chez les adultes, mais pas pour les anticorps MN chez les adultes ni pour la réponse sérologique chez les enfants.

Le VVAI provoque des réponses anticorps dans les liquides organiques et les muqueuses et des réponses des lymphocytes T, ce qui imite en quelque sorte une infection par une souche sauvage de virus de la grippe. Les corrélats de protection n'ont pas été établis pour le VVAI et le titre IH sous-estime peut-être la protection⁽³⁵⁾. On a lancé l'hypothèse que la réponse IgA dans les muqueuses ou l'immunité cellulaire contribuerait à la protection après l'administration du VVAI, mais on n'a pas confirmé qu'elles sont des corrélats de la protection (Weinberg 2016).

Seulement deux études se sont penchées sur les réponses anticorps dans les muqueuses. Selon les données disponibles, il n'existerait aucune différence marquée dans la réponse IgA nasale au VVAI entre sujets infectés et non infectés par le VIH⁽²⁹⁾⁽³³⁾, ni dans la réponse IgG salivaire chez les sujets infectés après l'administration du VVAI et du VII⁽²⁸⁾⁽³¹⁾.

Il existe peu de données probantes sur les réponses immunitaires cellulaires. Une étude a examiné les réponses des lymphocytes B mémoires et celles des lymphocytes T chez des enfants et de jeunes adultes. Bien que les réponses des lymphocytes B mémoires (IgG) ne diffèrent guère selon l'état sérologique VIH pour la souche A(H1N1) ou A(H3N2), on a observé une réponse absolue plus faible à B/Yamagata après la vaccination chez les sujets infectés⁽²⁹⁾⁽³³⁾. L'intensité de la hausse de la réponse des lymphocytes T ne différait pas selon l'état

sérologique VIH⁽²⁹⁾⁽³³⁾. Une étude menée plus tôt auprès d'enfants infectés par le VIH a découvert que, contrairement aux résultats obtenus auprès d'enfants en santé, les réponses des lymphocytes T au VVAI et au VII se sont atténuées et sont passées sous les conditions de base après la vaccination, surtout avec le VII⁽²⁸⁾⁽³²⁾. On n'a pas constaté de résultats semblables ailleurs. À noter que les corrélats immunologiques des réponses immunitaires cellulaires pour la protection contre la grippe ne sont pas bien établis.

On a étudié les ÉI après la vaccination au VVAI chez 191 enfants et jeunes adultes de moins de 25 ans et chez 28 adultes (ainsi que l'apparition du SG à la suite de la vaccination chez 61 autres adultes)⁽²⁷⁻³⁰⁾⁽³⁴⁾. Chez les enfants et les adultes infectés par le VIH, les taux d'ÉI après l'administration du VVAI, y compris la fièvre et le SG, se comparaient aux taux observés chez les sujets non infectés recevant le VVAI, à une exception près : on constatait plus de courbatures et de pertes d'énergie chez les sujets infectés⁽²⁷⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾. Les taux d'ÉI chez les personnes infectées recevant le VVAI ou le VII étaient également semblables⁽²⁸⁾⁽³⁴⁾, sauf que l'on a constaté des symptômes rhino-pharyngiens (congestion et écoulement nasal) attendus, mais plus fréquents après l'administration du VVAI⁽²⁸⁾.

On a rarement signalé l'apparition du SG après la vaccination au VVAI. On n'a observé aucun ÉIG attribuable au VVAI chez les sujets infectés par le VIH, et ce, dans toutes les études. Cela dit, le nombre total de sujets évalués est insuffisant pour détecter les ÉI rares ou peu communs⁽³⁶⁾. Le SCSESSI n'a signalé aucun ÉI. Étant donné le faible nombre d'enfants infectés par le VIH au Canada, il est peu probable que l'administration du VVAI aurait été suffisante pour détecter des ÉI rares. Il faut aussi noter qu'avant la publication de la présente déclaration, le CCNI contre-indiquait le recours au VVAI chez les personnes infectées par le VIH. En outre, la VVAI n'a eu aucun effet sensible sur la charge virale de l'ARN du VIH, ni sur le nombre de CD4⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽³⁰⁾. On a étudié l'élimination du virus contenu dans le vaccin chez 191 enfants et jeunes adultes et chez 28 adultes infectés. Or, les résultats de cette étude ne différaient pas selon l'état sérologique VIH⁽²⁷⁻³⁰⁾.

On n'a découvert aucune étude sur l'efficacité réelle ou potentielle du VVAI chez les enfants ou les adultes infectés par le VIH. Il se peut toutefois qu'il soit impossible de mener des études dont l'échantillon soit assez important pour obtenir assez de données probantes, surtout chez les enfants, étant donné le nombre limité d'enfants infectés dans les pays à revenu élevé où l'on administre le VVAI.

V. RECOMMANDATIONS

La section suivante décrit les recommandations que le CCNI a formulées sur le recours au VVAI chez les sujets infectés par le VIH. On trouvera au [Tableau 4](#) des renseignements supplémentaires sur la force des recommandations du CCNI et les cotes de qualité attribuées aux données probantes.

V.1 Recommandations sur la prise de décisions individuelles

Le CCNI recommande que le VVAI peut être une option chez les enfants de 2 à 17 ans dont l'infection au VIH est stable, qui suivent un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) et dont le système immunitaire fonctionne assez bien* (recommandation discrétionnaire du CCNI).

- Le CCNI conclut qu'il y a des données probantes passables sur l'immunogénicité, afin de recommander l'administration du VVAI aux enfants de 2 à 17 ans dont l'infection au VIH est stable, qui suivent un HAART et dont le système immunitaire fonctionne assez bien (donnée probante de cote B).
- Le CCNI conclut que les données probantes sont insuffisantes pour détecter les ÉI rares causés par l'administration du VVAI à des enfants infectés par le VIH. Le VVAI semble avoir un profil d'innocuité semblable à celui du VII (donnée probante de cote I).

*Chez les enfants infectés par le VIH, on doit réserver l'administration du VVAI aux sujets satisfaisant aux critères suivants :

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

Ces critères se fondaient sur ceux employés dans les études menées sur le VVAI chez les enfants infectés par le VIH⁽²⁷⁻²⁹⁾, sur les lignes directrices pertinentes d'organismes internationaux réputés⁽¹⁹⁻²¹⁾, sur les lignes directrices du CCNI concernant l'administration de vaccins RRO vivants atténués et contre la varicelle chez des sujets infectés par le VIH⁽³⁷⁾ et sur les critères de classification révisés des Centers for Disease Control and Prevention (CDC des États-Unis) pour les infections au VIH chez des enfants⁽³⁸⁾. Si ces sources n'avaient pas les mêmes seuils, on optait pour les critères les plus stricts.

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

Résumé des données probantes et justification

Le CCNI conclut que le VVAI est immunogénique chez les enfants dont l'infection au VIH est stable, qui suivent un HAART et dont le système immunitaire fonctionne assez bien. Cette recommandation étant « discrétionnaire », il faut décider au cas par cas s'il faut administrer le VVAI aux enfants dont l'infection au VIH est stable. La donnée probante est de cote B puisqu'il

n'existe aucune preuve directe de l'efficacité réelle ou potentielle du VVAI chez les sujets infectés par le VIH et que l'échantillon est de petite taille.

- Il existe des données prouvant que le VVAI est immunogénique chez les enfants de 2 à 17 ans dont l'infection au VIH est stable, qui suivent un HAART et dont le système immunitaire fonctionne assez bien.
- Quoique le VVAI semble avoir un profil d'innocuité semblable au VII, il existe trop peu de données probantes pour détecter les ÉI peu communs, rares et très rares associés à l'usage du VVAI chez les enfants infectés au VIH.
- Les enfants infectés au VIH reçoivent tous les vaccins systématiquement administrés aux enfants et les vaccins parentéraux supplémentaires dont ils ont besoin en raison de leur immunosuppression réelle ou potentielle⁽³⁷⁾. C'est pourquoi, en proposant le VVAI intranasal au lieu du VII, on évite une injection IM annuelle et l'on peut favoriser l'acceptation du vaccin contre la grippe saisonnière^(39, 40).

Le CCNI a conclu qu'il ne détient pas une quantité suffisante de données probantes sur l'immunogénicité et l'innocuité du VVAI chez les adultes infectés par le VIH pour justifier la recommandation du recours à ce vaccin pour ce groupe (donnée probante de cote I). Cette recommandation se fonde sur une opinion d'expert. De plus, le CCNI considérait que la plupart des études ont découvert que, chez les adultes, l'efficacité potentielle du VVAI est égale ou légèrement inférieure à celle du VII⁽⁸⁾ et recommande donc ce dernier pour les adultes souffrant d'une maladie chronique. Le VII demeure donc, parmi les vaccins antigrippaux, la formulation recommandée aux adultes infectés par le VIH, et le VVAI demeure contre-indiqué pour eux.

V.2 Options de gestion

Selon la présente déclaration du CCNI, on peut choisir entre deux vaccins antigrippaux pour les enfants infectés par le VIH. Le choix dépend de la disponibilité de chacun et des principaux facteurs dont il faut tenir compte. Le Tableau 3 résume les mérites relatifs de chacun.

Tableau 3. Options de gestion de la vaccination antigrippale d'enfants qui suivent un HAART, dont l'infection au VIH est stable et dont le système immunitaire fonctionne assez bien

Options	Facteurs dont il faut tenir compte	Points de décision
1. VII	<p>Immunogénicité Le VII peut être immunogénique chez les sujets immunocompromis selon leur degré d'immunosuppression.</p> <p>Innocuité On a démontré que le VII est sans danger pour les sujets infectés par le VIH. En général, les vaccins inactivés ne présentent aucun danger pour les personnes immunocompromises.</p> <p>Acceptabilité On administre le VII sous la forme d'une injection IM, ce que le CCNI et le CPARG considèrent encore comme la norme pour la vaccination antigrippale dans ce groupe.</p>	<p>Immunogénicité Les deux vaccins sont immunogéniques, mais provoquent des réponses immunitaires différentes.</p> <p>Innocuité Bien que les deux vaccins semblent avoir des profils d'innocuité semblables pour ce qui est de la fréquence et de la gravité des ÉI, seul le VII a causé des réactions au point d'injection et les symptômes nasaux étaient plus communs avec le VVAI.</p> <p>Même si l'on n'a pas détecté de problèmes d'innocuité, on ne sait pas si des ÉI peu communs peuvent se</p>

2. VVAI	<p>Immunogénicité Le VVAI est immunogénique chez les enfants infectés par le VIH légèrement ou modérément immunosuppresseurs.</p> <p>Innocuité Les échantillons des études évaluant l'innocuité ne sont pas assez importants pour détecter les EI peu communs.</p> <p>Acceptabilité On administre le VVAI par voie intranasale, dans les deux narines. Certains enfants et leurs parents préfèrent la vaccination antigrippale intranasale aux injections IM.</p>	<p>manifester après l'administration du VVAI à des sujets infectés par le VIH.</p> <p>Acceptabilité Quoique certains enfants et leurs parents préfèrent la vaccination intranasale, les préférences personnelles varient. Il faut donc en discuter au préalable.</p>
---------	--	---

TABLEAUX

Tableau 4. Recommandations du CCNI : Force de la recommandation et cote de qualité des données probantes

FORCE DE LA RECOMMANDATION DU CCNI	COTE DE QUALITÉ DES DONNÉES PROBANTES
<i>D'après des facteurs ne se limitant pas à la force des données probantes (p. ex., besoins en matière de santé publique)</i>	<i>Selon l'évaluation de l'ensemble des données probantes</i>
<p>Forte « Devrait ou ne devrait pas être réalisée »</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Les avantages connus ou prévus contrebalancent les désavantages connus ou prévus (« devrait ») OU les désavantages connus ou prévus contrebalancent les avantages connus ou prévus (« ne devrait pas »). ➤ Implication : Une recommandation forte s'applique à la majeure partie de la population et devrait être suivie, à moins que l'on ne puisse justifier de manière claire et convaincante l'adoption d'une autre approche. 	A - <i>Bonnes données probantes</i> pour recommander l'immunisation
	B – <i>Données probantes passables</i> pour recommander l'immunisation
	C – <i>Données probantes contradictoires</i> ; toutefois, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision
	D – <i>Données probantes passables</i> pour déconseiller l'immunisation
	E – <i>Bonnes données probantes</i> pour déconseiller l'immunisation
	I – <i>Données probantes insuffisantes</i> (en qualité ou en quantité); toutefois, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision
<p>Discrétionnaire « Peut être considérée »</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Les avantages connus ou prévus sont sensiblement équilibrés avec les désavantages connus ou prévus, OU on est incertain de la preuve d'avantages et de désavantages. ➤ Implication : Une recommandation discrétionnaire peut être envisagée dans certains cas pour certaines personnes. D'autres approches peuvent s'avérer acceptables. 	A - <i>Bonnes données probantes</i> pour recommander l'immunisation
	B – <i>Données probantes passables</i> pour recommander l'immunisation
	C – <i>Données probantes contradictoires</i> ; toutefois, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision
	D – <i>Données probantes passables</i> pour déconseiller l'immunisation
	E – <i>Bonnes données probantes</i> pour déconseiller l'immunisation
	I – <i>Données probantes insuffisantes</i> (en qualité ou en quantité); toutefois, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision

Tableau 5. Classement des études individuelles : niveau de données probantes selon la méthodologie de la recherche

Niveau	Description
I	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs randomisés.
II-1	Données probantes provenant d'essais contrôlés sans randomisation.
II-2	Données probantes provenant d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou groupe de recherche avec des indicateurs cliniques de résultats de l'efficacité des vaccins.
II-3	Données probantes obtenues à partir de plusieurs séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires d'expériences non comparatives (comme les résultats de l'introduction des traitements à la pénicilline dans les années 1940) peuvent également être considérés à titre de données probantes.
III	Opinions d'autorités respectées fondées sur des expériences cliniques, études descriptives et rapports de cas ou rapports de comités d'experts.

Tableau 6. Classement des études individuelles : cote de qualité des données probantes (validité interne)

Cote de qualité	Description
Bon	Étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui répond bien à tous les critères relatifs à la méthodologie*.
Passable	Étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui ne répond pas (ou ne répond pas clairement) à au moins un des critères relatifs à la conception*, mais ne comporte aucune « lacune fatale » connue.
Faible	Étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui comporte au moins une « lacune fatale » relative à la méthodologie* ou une accumulation de lacunes moins importantes faisant en sorte que les résultats de l'étude sont jugés inadéquats en vue de l'élaboration des recommandations.

*Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris et coll. (2001)⁽²⁴⁾.

Tableau 7. Résumé des études sur l'immunogénicité du VVAI chez les sujets infectés par le VIH

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																					
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité																				
King J.C., J. Treanor, P.E. Fast, M. Wolff, L. Yan, D. Iacuzio, B. Readmond, D. O'Brien, K. Mallon, W.E. Highsmith, J.S. Lambert et R.B. Belshe. « Comparison of the safety, vaccine virus shedding, and immunogenicity of influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live cold-adapted, administered to human immunodeficiency virus (HIV)–infected and non–HIV-infected adults ». <i>J Infect Dis</i> 2000;181:725-8 ⁽³⁰⁾	VVAI3	ECR	Adultes de 18 à 58 ans	Avant la vaccination : % dont le titre IH est inférieur à 1:8 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Souche</th> <th>VIH+</th> <th>VIH-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>4 %</td> <td>11 %</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>4 %</td> <td>4 %</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>31 %</td> <td>11 %</td> </tr> </tbody> </table>	Souche	VIH+	VIH-	A(H1N1)	4 %	11 %	A(H3N2)	4 %	4 %	B	31 %	11 %	I	Bonne Petit échantillon								
		Souche	VIH+	VIH-																						
A(H1N1)	4 %	11 %																								
A(H3N2)	4 %	4 %																								
B	31 %	11 %																								
Essai américain multi-centrique	VIH+ : 51 % de femmes âge moyen : 40 ans 28 vaccinés au VVAI3 29 ont reçu le placebo	Taux de séroconversion de 28 à 35 jours après la vaccination : <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="2">VIH+</th> <th colspan="2">VIH-</th> </tr> <tr> <th>VVAI3</th> <th>Placebo</th> <th>VVAI3</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>4 %</td> <td>8 %</td> <td>4 %</td> <td>0 %</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>8 %</td> <td>8 %</td> <td>0 %</td> <td>0 %</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>0 %</td> <td>4 %</td> <td>4 %</td> <td>0 %</td> </tr> </tbody> </table>	Souche	VIH+		VIH-		VVAI3	Placebo	VVAI3	Placebo	A(H1N1)	4 %	8 %	4 %	0 %	A(H3N2)	8 %	8 %	0 %	0 %	B	0 %	4 %	4 %	0 %
Souche	VIH+			VIH-																						
	VVAI3	Placebo	VVAI3	Placebo																						
A(H1N1)	4 %	8 %	4 %	0 %																						
A(H3N2)	8 %	8 %	0 %	0 %																						
B	0 %	4 %	4 %	0 %																						
		Saison de la grippe inconnue	VIH- : 65 % de femmes âge moyen : 34 ans 27 vaccinés au VVAI3 27 ont reçu le placebo	On n'a constaté aucune différence marquée dans les titres de la MGT (IH) avant la vaccination et de 28 à 35 jours après la vaccination, et ce, dans tous les groupes participants.																						
		Financée par les National Institutes of Health (NIH des États-Unis) et Aviron (Mountain View, CA.)	Les adultes VIH+ étaient jugés admissibles s'ils répondaient aux critères suivants : classe des CDC A1-2, amplification en chaîne par polymérase de l'ARN du VIH dans le plasma < 10 000 copies/mL, > 200 CD4/μL dans les 3 mois précédant la vaccination et suivant une thérapie antirétrovirale stable si leur nombre de CD4 ≤ 500/μL.																							
King, J.C., P.E. Fast, K.M. Zangwill, G.A. Weinberg,	VVAI3	ECR	Enfants de 1 à 7 ans	Taux de séroconversion par l'IH de 28 à 35 jours après la vaccination avec l'administration de la 2 ^e dose de VVAI <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="2">Taux de séroconversion (IC de 95 %)</th> </tr> <tr> <th>VIH+</th> <th>VIH-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Souche	Taux de séroconversion (IC de 95 %)		VIH+	VIH-				I	Bonne Petit échantillon												
		Souche	Taux de séroconversion (IC de 95 %)																							
VIH+	VIH-																									
Essai américain	VIH+ :																									

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE														
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions			Niveau de données probantes	Qualité											
M. Wolff, L. Yan, F. Newman, R.B. Belshe, A. Kovacs, J.G. Deville et M. Jelonek. « Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children ». <i>Pediatric Infect Dis J</i> 2001; 20(12):1124-113 ⁽²⁷⁾		multi-centrique	24 enfants ont été vaccinés pendant la session 1 ou 2 46 % de femmes âge moyen : 4,7 ans Tranche d'âge : de 1 à 7,9 ans	<table border="1"> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>69 % (39, 91)</td> <td>71 % (49, 87)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>38 % (14, 68)</td> <td>17 % (5, 37)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>62 % (35, 90)</td> <td>42 % (22, 63)</td> </tr> <tr> <td>Toutes les souches</td> <td>77 % (46,95)</td> <td>83 % (63, 95)</td> </tr> </table>	A(H1N1)	69 % (39, 91)	71 % (49, 87)	A(H3N2)	38 % (14, 68)	17 % (5, 37)	B	62 % (35, 90)	42 % (22, 63)	Toutes les souches	77 % (46,95)	83 % (63, 95)			
		A(H1N1)	69 % (39, 91)	71 % (49, 87)															
A(H3N2)	38 % (14, 68)	17 % (5, 37)																	
B	62 % (35, 90)	42 % (22, 63)																	
Toutes les souches	77 % (46,95)	83 % (63, 95)																	
Saison de la grippe 1999-2000	VIH- : 25 enfants ont été vaccinés pendant la session 1 ou 2 40 % de femmes âge moyen : 4,3 ans Tranche d'âge : de 1 à 7,8 ans Session 1 : Jour 0 : VVAI3 (1 ^{re} dose) Jours 28 à 35 : placebo Jours 56 à 70 : VVAI3 (2 ^e dose) Session 2 : Jour 0 : placebo Jours 28 à 35 : VVAI3 (1 ^{re} dose) Jours 56 à 70 : VVAI3 (2 ^e dose) Les enfants VIH+ étaient jugés admissibles s'ils répondaient aux critères suivants : classe des CDC N1-2 ou A1-2,	<table border="1"> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="2">Taux de séroconversion (IC de 95 %)</th> </tr> <tr> <th>VIH+</th> <th>VIH-</th> </tr> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>86 % (42, 100)</td> <td>94 % (71, 100)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>Non évalué</td> <td>100 % (5, 100)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>100 % (37, 100)</td> <td>89 % (52, 100)</td> </tr> <tr> <td>Toutes les souches</td> <td>88 % (47, 100)</td> <td>100 % (84, 100)</td> </tr> </table>	Souche	Taux de séroconversion (IC de 95 %)		VIH+	VIH-	A(H1N1)	86 % (42, 100)	94 % (71, 100)	A(H3N2)	Non évalué	100 % (5, 100)	B	100 % (37, 100)	89 % (52, 100)	Toutes les souches	88 % (47, 100)	100 % (84, 100)
Souche	Taux de séroconversion (IC de 95 %)																		
	VIH+	VIH-																	
A(H1N1)	86 % (42, 100)	94 % (71, 100)																	
A(H3N2)	Non évalué	100 % (5, 100)																	
B	100 % (37, 100)	89 % (52, 100)																	
Toutes les souches	88 % (47, 100)	100 % (84, 100)																	

Taux de séroconversion de 28 à 35 jours après la vaccination avec l'administration de la 2^e dose de VVAI chez les enfants qui étaient séronégatifs[†] aux conditions de base :

Souche	Taux de séroconversion (IC de 95 %)	
	VIH+	VIH-
A(H1N1)	86 % (42, 100)	94 % (71, 100)
A(H3N2)	Non évalué	100 % (5, 100)
B	100 % (37, 100)	89 % (52, 100)
Toutes les souches	88 % (47, 100)	100 % (84, 100)

[†] On entend par séronégatif un sujet dont le titre IH aux conditions de base est inférieur ou égal à 4.

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																																											
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité																																																										
			ARN du VIH dans le plasma < 10 000 copies/mL, CD4 mesurée < 100 jours après l'inscription.																																																													
<p>Levin, M.J., L.Y. Song, T. Fenton, S. Nachman, J. Patterson, R. Walker, G. Kemble, M. Allende, M. Hultquist, T. Yi et B. Nowak.</p> <p>« Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children ». <i>Vaccine</i>. 2008; 26: 4210-4217⁽²⁸⁾</p> <p>Avec des détails supplémentaires tirés de Weinberg</p>	VVAI3	<p>ECR</p> <p>Essai américain multi-centrique</p> <p>Saison de la grippe 2004-2005</p> <p>Financée par les NIH</p>	<p>Enfants de 5 à 18 ans VIH+</p> <p>VVAI3 : 122 enfants VIH+ ont reçu le VVAI3; 47 % étaient des filles âge moyen : 11,4 ans</p> <p>VII3 : 121 enfants VIH+ ont reçu le VII3 (Fluzone^{MD}, Aventis Pasteur, Inc.); 47 % étaient des filles âge moyen : 11,9 ans</p> <p>Les enfants étaient jugés admissibles s'ils répondaient aux critères suivants : ils suivaient un HAART depuis au moins 16 semaines et l'ARN du VIH-1 dans leur plasma était inférieur à 60 000 copies/mL dans les 60 jours précédant le dépistage.</p>	<p>Avant la vaccination : % dont le titre IH est égal ou supérieur à 40 :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Souche</th> <th>VVAI</th> <th>VII</th> <th>Valeur p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>42 %</td> <td>46 %</td> <td>Insignifiante</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>78 %</td> <td>88 %</td> <td>< 0,05</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>23 %</td> <td>37 %</td> <td>< 0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ratios MGT IH VVAI3/VII3 4 et 24 semaines après la vaccination (VVAI3/VII3) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Souche</th> <th>4 semaines Ratio (IC de 95 %)</th> <th>24 semaines Ratio (IC de 95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>0,74 (0,53, 1,03)</td> <td>0,81 (0,57, 1,15)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>0,39 (0,29, 0,51)</td> <td>0,62 (0,46, 0,82)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>0,49 (0,39, 0,62)</td> <td>0,54 (0,43, 0,67)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Taux de séroprotection (IH) après la vaccination :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="2">4 semaines</th> <th colspan="2">24 semaines</th> </tr> <tr> <th>VVAI3</th> <th>VII3</th> <th>VVAI3</th> <th>VII3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>63 %</td> <td>67 %</td> <td>45 %</td> <td>55 %</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>92 %</td> <td>96 %</td> <td>95 %</td> <td>97 %</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>33 %</td> <td>69 %</td> <td>32 %</td> <td>63 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Différence dans les taux de séroprotection après la vaccination (% VII3 — % VVAI3) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Souche</th> <th>4 semaines (IC de 95 %)</th> <th>24 semaines (IC de 95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>4 % (-9, 16)</td> <td>10 % (-3, 23)</td> </tr> </tbody> </table>	Souche	VVAI	VII	Valeur p	A(H1N1)	42 %	46 %	Insignifiante	A(H3N2)	78 %	88 %	< 0,05	B	23 %	37 %	< 0,05	Souche	4 semaines Ratio (IC de 95 %)	24 semaines Ratio (IC de 95 %)	A(H1N1)	0,74 (0,53, 1,03)	0,81 (0,57, 1,15)	A(H3N2)	0,39 (0,29, 0,51)	0,62 (0,46, 0,82)	B	0,49 (0,39, 0,62)	0,54 (0,43, 0,67)	Souche	4 semaines		24 semaines		VVAI3	VII3	VVAI3	VII3	A(H1N1)	63 %	67 %	45 %	55 %	A(H3N2)	92 %	96 %	95 %	97 %	B	33 %	69 %	32 %	63 %	Souche	4 semaines (IC de 95 %)	24 semaines (IC de 95 %)	A(H1N1)	4 % (-9, 16)	10 % (-3, 23)	I	<p>Bonne</p> <p>Le test IH a fait appel à un antigène adapté au froid, ce qui risque de sous-estimer la réponse IH à la souche A(H1N1) après l'administration du VII⁽²⁸⁾.</p> <p>Proportion plus élevée aux conditions de base si le titre est supérieur ou égal à 40 pour les souches AHN2 et B dans le groupe où</p>
Souche	VVAI	VII	Valeur p																																																													
A(H1N1)	42 %	46 %	Insignifiante																																																													
A(H3N2)	78 %	88 %	< 0,05																																																													
B	23 %	37 %	< 0,05																																																													
Souche	4 semaines Ratio (IC de 95 %)	24 semaines Ratio (IC de 95 %)																																																														
A(H1N1)	0,74 (0,53, 1,03)	0,81 (0,57, 1,15)																																																														
A(H3N2)	0,39 (0,29, 0,51)	0,62 (0,46, 0,82)																																																														
B	0,49 (0,39, 0,62)	0,54 (0,43, 0,67)																																																														
Souche	4 semaines		24 semaines																																																													
	VVAI3	VII3	VVAI3	VII3																																																												
A(H1N1)	63 %	67 %	45 %	55 %																																																												
A(H3N2)	92 %	96 %	95 %	97 %																																																												
B	33 %	69 %	32 %	63 %																																																												
Souche	4 semaines (IC de 95 %)	24 semaines (IC de 95 %)																																																														
A(H1N1)	4 % (-9, 16)	10 % (-3, 23)																																																														

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																																													
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité																																																												
et coll. (2010a) pour la micro-neutralisation ⁽³¹⁾ et de Weinberg et coll. (2010b) pour les résultats de l'immunité cellulaire ⁽³²⁾ .			<p>Ils doivent avoir reçu le VII au moins une fois au cours des deux années précédentes.</p> <p>Ils sont divisés en trois groupes selon leur statut immunologique.</p>	<table border="1"> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>4 % (-2, 12)</td> <td>3 % (-3, 9)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>35 % (23, 47)</td> <td>31 % (18, 43)</td> </tr> </table> <p>Taux de séroconversion (IH) après la vaccination :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="2">4 semaines</th> <th colspan="2">24 semaines</th> </tr> <tr> <th>VVAI3</th> <th>VII3</th> <th>VVAI3</th> <th>VII3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>32 %</td> <td>33 %</td> <td>22 %</td> <td>16 %</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>14 %</td> <td>44 %</td> <td>29 %</td> <td>34 %</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>11 %</td> <td>34 %</td> <td>11 %</td> <td>22 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Différence dans les taux de séroconversion après la vaccination (% VII3 — % VVAI3) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th>4 semaines (IC de 95 %)</th> <th>24 semaines (IC de 95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>1 % (-12, 13)</td> <td>-5 % (-16, 5)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>30 % (18, 41)</td> <td>5 % (-8, 17)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>23 % (13, 34)</td> <td>11 % (1, 20)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Les réponses anticorps au VVAI3 et au VII3 étaient semblables, quel que soit le groupe immunologique du VIH.</p> <p>Les MGT IH 4 semaines après la vaccination étaient inversement proportionnelles aux niveaux de base de l'ARN du VIH pour le VVAI3 pour une souche [A(H3N2), $p = 0,02$] et pour le VII3 pour toutes les souches [A(H1N1), $p = 0,03$; A(H3N2), $p = 0,05$; B, $p = 0,004$].</p> <p>La MGT chez les sujets VIH+ ayant reçu le VII3 était sensiblement plus élevée 4 et 24 semaines après la vaccination contre les souches mal appariées d'A(H3N2) et de la grippe B que celle des sujets ayant reçu le VVAI3.</p> <p>Titres IH contre les souches grippales mal appariées :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th rowspan="2">Se-maine</th> <th colspan="2">VVAI3</th> <th colspan="2">VII3</th> <th rowspan="2">Valeur p</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>MGT (IC de 95 %)</th> <th>n</th> <th>MGT (IC de 95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	A(H3N2)	4 % (-2, 12)	3 % (-3, 9)	B	35 % (23, 47)	31 % (18, 43)	Souche	4 semaines		24 semaines		VVAI3	VII3	VVAI3	VII3	A(H1N1)	32 %	33 %	22 %	16 %	A(H3N2)	14 %	44 %	29 %	34 %	B	11 %	34 %	11 %	22 %	Souche	4 semaines (IC de 95 %)	24 semaines (IC de 95 %)	A(H1N1)	1 % (-12, 13)	-5 % (-16, 5)	A(H3N2)	30 % (18, 41)	5 % (-8, 17)	B	23 % (13, 34)	11 % (1, 20)	Souche	Se-maine	VVAI3		VII3		Valeur p	n	MGT (IC de 95 %)	n	MGT (IC de 95 %)									<p>l'on a comparé le VII et le VVAI⁽²⁸⁾.</p> <p>Il est possible que la quantité d'anticorps salivaires ne reflète pas la production d'anticorps dans les voies respiratoires⁽³¹⁾.</p>
A(H3N2)	4 % (-2, 12)	3 % (-3, 9)																																																																
B	35 % (23, 47)	31 % (18, 43)																																																																
Souche	4 semaines		24 semaines																																																															
	VVAI3	VII3	VVAI3	VII3																																																														
A(H1N1)	32 %	33 %	22 %	16 %																																																														
A(H3N2)	14 %	44 %	29 %	34 %																																																														
B	11 %	34 %	11 %	22 %																																																														
Souche	4 semaines (IC de 95 %)	24 semaines (IC de 95 %)																																																																
	A(H1N1)	1 % (-12, 13)	-5 % (-16, 5)																																																															
A(H3N2)	30 % (18, 41)	5 % (-8, 17)																																																																
B	23 % (13, 34)	11 % (1, 20)																																																																
Souche	Se-maine	VVAI3		VII3		Valeur p																																																												
		n	MGT (IC de 95 %)	n	MGT (IC de 95 %)																																																													

DÉTAILS DES ÉTUDES							SOMMAIRE																																																													
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions			Niveau de données probantes	Qualité																																																												
				<table border="1"> <tr> <td rowspan="3">A/ Sydney (H3N2)</td> <td>0</td> <td>116</td> <td>65,2 (52,6, 80,8)</td> <td>119</td> <td>78,3 (63,4, 96,8)</td> <td>0,23</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>114</td> <td>88,2 (72,7, 106,9)</td> <td>112</td> <td>191,1 (157,3, 232)</td> <td>< 0,0001</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>110</td> <td>100,2 (82, 122,4)</td> <td>116</td> <td>169,5 (139,5, 206)</td> <td>0,0003</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">B/ Yamanashi</td> <td>0</td> <td>116</td> <td>13,4 (10,3, 17,6)</td> <td>119</td> <td>14,4 (11,1, 18,8)</td> <td>0,71</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>114</td> <td>17,3 (13,4, 22,2)</td> <td>112</td> <td>44,1 (34,2, 56,8)</td> <td>< 0,0001</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>110</td> <td>16,7 (12,7, 21,9)</td> <td>116</td> <td>36,6 (28,1, 47,7)</td> <td>< 0,0001</td> </tr> </table> <p>Quatre semaines après la vaccination, le VVAI3 et le VII3 avaient tous deux accru les titres IH pour les souches A/Sydney (H3N2) et B/Yamanashi (non comprises dans les vaccins administrés). Les titres IH chez les sujets ayant reçu le VII3 étaient sensiblement plus élevés 4 et 24 semaines après la vaccination que ceux des sujets ayant reçu le VVAI3.</p> <p>Proportion de sujets VIH+ dont les titres MN après la vaccination étaient supérieurs ou égaux à 1:40 :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="2">4 semaines</th> <th colspan="2">24 semaines</th> </tr> <tr> <th>VVAI3</th> <th>VII3</th> <th>VVAI3</th> <th>VII3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>96 %</td> <td>100 %</td> <td>96 %</td> <td>97 %</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>81 %</td> <td>88 %</td> <td>80 %</td> <td>84 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Les titres MN aux conditions de base étaient semblables dans les deux bras. On n'a observé aucune différence marquée entre le VVAI3 et le VII3 lorsque p était inférieur à 0,05. L'intensité de la réponse MN était associée de façon sensible aux titres MN aux conditions de base et à l'ARN du VIH dans le plasma dans l'analyse de régression multivariée.</p>	A/ Sydney (H3N2)	0	116	65,2 (52,6, 80,8)	119	78,3 (63,4, 96,8)	0,23	4	114	88,2 (72,7, 106,9)	112	191,1 (157,3, 232)	< 0,0001	24	110	100,2 (82, 122,4)	116	169,5 (139,5, 206)	0,0003	B/ Yamanashi	0	116	13,4 (10,3, 17,6)	119	14,4 (11,1, 18,8)	0,71	4	114	17,3 (13,4, 22,2)	112	44,1 (34,2, 56,8)	< 0,0001	24	110	16,7 (12,7, 21,9)	116	36,6 (28,1, 47,7)	< 0,0001	Souche	4 semaines		24 semaines		VVAI3	VII3	VVAI3	VII3	A(H1N1)	96 %	100 %	96 %	97 %	A(H3N2)	100 %	100 %	100 %	100 %	B	81 %	88 %	80 %	84 %		
A/ Sydney (H3N2)	0	116	65,2 (52,6, 80,8)	119		78,3 (63,4, 96,8)	0,23																																																													
	4	114	88,2 (72,7, 106,9)	112		191,1 (157,3, 232)	< 0,0001																																																													
	24	110	100,2 (82, 122,4)	116	169,5 (139,5, 206)	0,0003																																																														
B/ Yamanashi	0	116	13,4 (10,3, 17,6)	119	14,4 (11,1, 18,8)	0,71																																																														
	4	114	17,3 (13,4, 22,2)	112	44,1 (34,2, 56,8)	< 0,0001																																																														
	24	110	16,7 (12,7, 21,9)	116	36,6 (28,1, 47,7)	< 0,0001																																																														
Souche	4 semaines		24 semaines																																																																	
	VVAI3	VII3	VVAI3	VII3																																																																
A(H1N1)	96 %	100 %	96 %	97 %																																																																
A(H3N2)	100 %	100 %	100 %	100 %																																																																
B	81 %	88 %	80 %	84 %																																																																

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
				<p>Les deux vaccins ont augmenté les niveaux d'anticorps IgG dans la salive. L'augmentation de la MGT d'IgG dans la salive était sensiblement plus élevée avec le VII3 qu'avec le VVAI3 chez les sujets VIH+ 4 semaines après l'administration ($p = 0,05$), mais pas 24 semaines après ($p > 0,05$). L'intensité de la réponse IgG était associée de façon sensible à la MGT d'IgG aux conditions de base dans l'analyse de régression multivariée.</p> <p>On a détecté des anticorps IgA dans la salive d'une minorité de participants. On n'a constaté aucune augmentation sensible de la MGT d'IgA 4 semaines après la vaccination. Vingt-quatre semaines après la vaccination, les MGT d'IgA étaient sensiblement plus élevées par rapport aux conditions de base chez les sujets ayant reçu le VII3 ($p < 0,01$), mais pas chez ceux qui avaient reçu le VVAI3 ($p > 0,05$).</p> <p>La réponse des lymphocytes T à la souche A(H3N2) et à la souche B a décliné de façon importante (d'un facteur 1,4) 4 semaines après la vaccination au VVAI3 ($p \leq 0,03$), mais elle ne différait guère des conditions de base 24 semaines après l'administration. Leur réaction aux virus en circulation et aux virus des vaccins a sensiblement diminué (d'un facteur allant de 1,5 à 3) 4 semaines après l'administration du VII3 ($p < 0,001$). Quatre et 24 semaines après la vaccination, l'administration du VII3 a, par rapport au VVAI3, réduit de beaucoup la réaction des lymphocytes T aux souches de la grippe A ($p \leq 0,02$). On n'a enregistré aucune différence sensible dans la réponse des lymphocytes T face aux souches de la grippe B. L'administration du VII3 a aussi décliné la réponse non spécifique à la phytohémagglutinine. On n'a observé aucune différence selon le statut immunologique du VIH.</p>		

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																										
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité																																									
<p>Curtis, D., M.F. Ning, C. Armon, S. Li et A. Weinberg. « Safety, immunogenicity and shedding of LAIV4 in HIV-infected and uninfected children ». <i>Vaccine</i>. 2015; 33: 4790-4797⁽²⁹⁾</p> <p>Avec des détails supplémentaires tirés de Weinberg et coll. (2016) pour les résultats de l'immunité cellulaire⁽³³⁾.</p>	VVAI4	<p>Étude de cohorte prospective</p> <p>Essai américain mono-centrique</p> <p>Saison de la grippe 2013-2014</p> <p>Financée par MedImmune et le Colorado Clinical and Translational Sciences Institute</p>	<p>Enfants et jeunes adultes de 2 à 25 ans</p> <p>VIH+ : 45 sujets ont reçu le VVAI4 37,8 % de femmes âge médian : 18 ans; 22 % avaient moins de 9 ans</p> <p>VIH- : 55 sujets ont reçu le VVAI4 45,5 % de femmes âge médian : 10 ans; 40 % avaient moins de 9 ans</p> <p>Les sujets VIH+ étaient admissibles s'ils satisfaisaient aux critères suivants : CD4 > 15 % ou > 200/μL s'ils prenaient une cMAR, ou > 25 % et > 500/μL dans le cas contraire.</p> <p>Tous les sujets s'étaient fait vacciner contre la grippe au moins une fois au cours des saisons précédentes.</p>	<p>Taux de séroprotection (IH) de 14 à 21 jours après la vaccination :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="2">Total</th> <th colspan="2">< 9 ans</th> <th colspan="2">≥ 9 ans</th> </tr> <tr> <th>VIH+</th> <th>VIH-</th> <th>VIH+</th> <th>VIH-</th> <th>VIH+</th> <th>VIH-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>79,6 %</td> <td>68,6 %</td> <td>70 %</td> <td>61,9 %</td> <td>82,4 %</td> <td>73,3 %</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>61,4 %</td> <td>68,6 %</td> <td>60 %</td> <td>61,9 %</td> <td>61,8 %</td> <td>73,3 %</td> </tr> <tr> <td>B/Vic</td> <td>15,9 %</td> <td>7,8 %</td> <td>20 %</td> <td>0 %</td> <td>14,7 %</td> <td>13,3 %</td> </tr> <tr> <td>B/Yam</td> <td>15,9 %</td> <td>13,7 %</td> <td>10 %</td> <td>4,8 %</td> <td>17,7 %</td> <td>20 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>On n'a constaté aucune différence marquée entre les sujets VIH+ et les sujets VIH- dans les taux de séroprotection avant et après la vaccination. Les sujets VIH+ avaient un taux de séroprotection sensiblement plus élevé à B/Yamagata ($p = 0,03$) de 14 à 21 jours après la vaccination par rapport aux conditions de base, mais cette différence n'était pas importante entre les sujets de moins de 9 ans et les sujets de 9 ans ou plus. On n'a observé aucune différence marquée par rapport aux conditions de base chez un autre groupe de 14 à 21 jours après la vaccination. Aux conditions de base, au moins 58 % des participants avaient des titres séroprotectifs contre les souches A(H1N1) et A(H3N2), et moins de 10 % d'entre eux en avaient contre la grippe B.</p> <p>Les titres MN contre le vaccin et les souches A(H1N1) en circulation ont sensiblement augmenté chez les sujets VIH- 14 à 21 jours après la vaccination, alors que seuls les titres contre la souche A(H1N1) en circulation se sont accrus de manière importante chez les VIH+.</p> <p>Aux conditions de base, les niveaux d'anticorps IgA dans le nez et les muqueuses étaient sensiblement plus élevés chez les VIH+ pour les souches A(H1N1), A(H3N2) et B/Victoria ($p \leq 0,01$), mais pas pour B/Yamagata. On a noté des hausses sensibles entre les conditions de base et la</p>	Souche	Total		< 9 ans		≥ 9 ans		VIH+	VIH-	VIH+	VIH-	VIH+	VIH-	A(H1N1)	79,6 %	68,6 %	70 %	61,9 %	82,4 %	73,3 %	A(H3N2)	61,4 %	68,6 %	60 %	61,9 %	61,8 %	73,3 %	B/Vic	15,9 %	7,8 %	20 %	0 %	14,7 %	13,3 %	B/Yam	15,9 %	13,7 %	10 %	4,8 %	17,7 %	20 %	II-2	<p>Bonne</p> <p>Les sujets VIH+ étant plus âgés, il se peut donc que les réponses aient eu tendance à être plus intenses chez les sujets VIH-.</p> <p>Comme les sujets VIH+ avaient des niveaux d'anticorps IgA nasaux plus élevés aux conditions de base pour trois des quatre virus, les réponses avaient tendance à être plus intenses chez les sujets VIH-.</p>
Souche	Total		< 9 ans			≥ 9 ans																																									
	VIH+	VIH-	VIH+	VIH-	VIH+	VIH-																																									
A(H1N1)	79,6 %	68,6 %	70 %	61,9 %	82,4 %	73,3 %																																									
A(H3N2)	61,4 %	68,6 %	60 %	61,9 %	61,8 %	73,3 %																																									
B/Vic	15,9 %	7,8 %	20 %	0 %	14,7 %	13,3 %																																									
B/Yam	15,9 %	13,7 %	10 %	4,8 %	17,7 %	20 %																																									

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																				
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité																			
				<p>vaccination pour toutes les souches après une période de 2 à 5 jours chez les VIH-, et après une période de 7 à 10 jours chez les VIH+. La concentration d'IgA pour la souche A(H1N1) n'était plus importante de 14 à 21 jours après l'administration chez les VIH+. On n'a enregistré aucune différence marquée dans les concentrations d'anticorps IgA selon l'état sérologique VIH.</p> <p>Facteur de multiplication médian dans la réponse des lymphocytes T de 14 à 21 jours après la vaccination :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="2">< 9 ans</th> <th colspan="2">≥ 9 ans</th> </tr> <tr> <th>VIH+</th> <th>VIH-</th> <th>VIH+</th> <th>VIH-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1) (vaccin)</td> <td>1,1</td> <td>1,1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>B/Yam</td> <td>1,3</td> <td>1,3</td> <td>1,7</td> <td>1,4</td> </tr> </tbody> </table> <p>On a constaté chez les sujets VIH+ des réponses sensiblement plus faibles de leurs lymphocytes T à la souche A(H1N1) (vaccin ou virus en circulation) que chez les VIH- avant la vaccination et de 14 à 21 jours après la vaccination ($p \leq 0,04$). L'écart dans les réponses des lymphocytes T avant et après la vaccination ne différait pas selon l'état sérologique VIH.</p> <p>On n'a constaté aucune différence marquée dans la réponse des lymphocytes B mémoires (IgG) de 14 à 21 jours au vaccin A(H1N1) ou à la souche en circulation selon l'état sérologique VIH; mais la réponse à B/Yamagata chez les sujets VIH+ était sensiblement plus faible que chez les VIH- [écarts interquartiles médians respectivement de 9 (0; 21) et de 14 (6; 28); $p = 0,04$].</p>	Souche	< 9 ans		≥ 9 ans		VIH+	VIH-	VIH+	VIH-	A(H1N1) (vaccin)	1,1	1,1	1	1	B/Yam	1,3	1,3	1,7	1,4		
Souche	< 9 ans		≥ 9 ans																						
	VIH+	VIH-	VIH+	VIH-																					
A(H1N1) (vaccin)	1,1	1,1	1	1																					
B/Yam	1,3	1,3	1,7	1,4																					

Abréviations : ARN, acide ribonucléique; CA, Californie; CDC, Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis); cMAR, combinaison de médicaments antirétroviraux; HAART, traitement antirétroviral hautement actif; IC, intervalle de confiance; IgA, immunoglobuline A; IgG, immunoglobuline G; IH, inhibition de l'hémagglutination; MGT, moyenne géométrique des titres; MN, microneutralisation; NIH, National Institutes of Health (États-Unis); VIH, virus de l'immunodéficience humaine; VIH+, infecté par le VIH; VIH-, non infecté par le VIH; V1I3, vaccin trivalent inactivé contre l'influenza; VVAI, vaccin vivant atténué contre l'influenza; VVAI3, vaccin trivalent vivant atténué contre l'influenza; VVAI4, vaccin quadrivalent vivant atténué contre l'influenza.

Tableau 8. Résumé des études sur l'innocuité du VVAI chez les sujets infectés par le VIH

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ																																																																	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité																																																																
<p>King, J.C., J. Treanor, P.E. Fast, M. Wolff, L. Yan, D. Iacuzio, B. Readmond, D. O'Brien, K. Mallon, W.E. Highsmith, J.S. Lambert et R.B. Belshe.</p> <p>« Comparison of the safety, vaccine virus shedding, and immunogenicity of influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live cold-adapted, administered to human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected adults ». <i>J Infect Dis</i> 2000;181:725-8⁽³⁰⁾</p>	VVAI3	<p>ECR</p> <p>Essai américain multicentrique</p> <p>Saison de la grippe inconnue</p> <p>Financée par les NIH et Aviron (Mountain View, en CA.)</p>	<p>Adultes de 18 à 58 ans</p> <p>VIH+ : 51 % de femmes âge moyen : 40 ans 28 vaccinés au VVAI3 29 ont reçu le placebo</p> <p>VIH- : 65 % de femmes âge moyen : 34 ans 27 vaccinés au VVAI3 27 ont reçu le placebo</p> <p>Les adultes VIH+ étaient jugés admissibles s'ils répondaient aux critères suivants : classe des CDC A1-2, amplification en chaîne par polymérase de l'ARN du VIH dans le plasma < 10 000 copies/mL, > 200 CD4/µL dans les 3 mois précédant la vaccination et suivant une thérapie antirétrovirale stable si leur nombre de CD4 ≤ 500/µL.</p>	<p>Proportion manifestant des ÉI dans les 10 jours :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Résultat</th> <th colspan="2">VVAI3</th> <th colspan="2">Placebo</th> </tr> <tr> <th>VIH+</th> <th>VIH-</th> <th>VIH+</th> <th>VIH-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fièvre</td> <td>7 %</td> <td>0 %</td> <td>10 %</td> <td>11 %</td> </tr> <tr> <td>Congestion ou écoulement nasal</td> <td>61 %*</td> <td>78 %*</td> <td>31 %*</td> <td>44 %*</td> </tr> <tr> <td>Malaise</td> <td>25 %</td> <td>26 %</td> <td>24 %</td> <td>26 %</td> </tr> <tr> <td>Mal de gorge</td> <td>25 %</td> <td>22 %</td> <td>7 %</td> <td>22 %</td> </tr> <tr> <td>Toux</td> <td>39 %</td> <td>11 %</td> <td>28 %</td> <td>26 %</td> </tr> <tr> <td>Myalgie</td> <td>36 %</td> <td>15 %</td> <td>21 %</td> <td>22 %</td> </tr> <tr> <td>Nausée ou vomissements</td> <td>14 %</td> <td>4 %</td> <td>17 %</td> <td>11 %</td> </tr> <tr> <td>Perte d'appétit</td> <td>11 %</td> <td>11 %</td> <td>10 %</td> <td>19 %</td> </tr> <tr> <td>Douleurs abdominales</td> <td>7 %</td> <td>4 %</td> <td>3 %</td> <td>11 %</td> </tr> <tr> <td>Mal de tête</td> <td>39 %</td> <td>44 %</td> <td>31 %</td> <td>41 %</td> </tr> <tr> <td>Tout ÉI</td> <td>79 %</td> <td>81 %</td> <td>62 %</td> <td>70 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>* $p < 0,05$ entre le VVAI et le placebo</p> <p>Même si l'on a observé plus de congestion ou d'écoulements nasaux chez les sujets qui avaient reçu le VVAI3 que chez ceux qui avaient reçu le placebo, on n'a enregistré aucune différence marquée selon l'état sérologique VIH.</p> <p>Aucun ÉIG n'était attribuable au VVAI3. Quatre ÉI potentiellement causés par le vaccin se sont produits de 28 à 35 jours après la vaccination (sinusite clinique et respiration sifflante chez des sujets VIH+ ayant reçu le VVAI, respiration sifflante chez un sujet infecté ayant reçu le placebo et bronchite chez un sujet non infecté ayant reçu le placebo). Tous ces événements sont disparus sans causer de séquelles.</p>	Résultat	VVAI3		Placebo		VIH+	VIH-	VIH+	VIH-	Fièvre	7 %	0 %	10 %	11 %	Congestion ou écoulement nasal	61 %*	78 %*	31 %*	44 %*	Malaise	25 %	26 %	24 %	26 %	Mal de gorge	25 %	22 %	7 %	22 %	Toux	39 %	11 %	28 %	26 %	Myalgie	36 %	15 %	21 %	22 %	Nausée ou vomissements	14 %	4 %	17 %	11 %	Perte d'appétit	11 %	11 %	10 %	19 %	Douleurs abdominales	7 %	4 %	3 %	11 %	Mal de tête	39 %	44 %	31 %	41 %	Tout ÉI	79 %	81 %	62 %	70 %	I	<p>Bonne</p> <p>Petit échantillon</p> <p>La rareté des ÉI a pu être causée par le fait que le VVAI n'ait pas pu se répliquer chez les membres de ce groupe, qui possédait un haut niveau de séroprotection avant l'administration du vaccin.</p>
Résultat	VVAI3		Placebo																																																																			
	VIH+	VIH-	VIH+	VIH-																																																																		
Fièvre	7 %	0 %	10 %	11 %																																																																		
Congestion ou écoulement nasal	61 %*	78 %*	31 %*	44 %*																																																																		
Malaise	25 %	26 %	24 %	26 %																																																																		
Mal de gorge	25 %	22 %	7 %	22 %																																																																		
Toux	39 %	11 %	28 %	26 %																																																																		
Myalgie	36 %	15 %	21 %	22 %																																																																		
Nausée ou vomissements	14 %	4 %	17 %	11 %																																																																		
Perte d'appétit	11 %	11 %	10 %	19 %																																																																		
Douleurs abdominales	7 %	4 %	3 %	11 %																																																																		
Mal de tête	39 %	44 %	31 %	41 %																																																																		
Tout ÉI	79 %	81 %	62 %	70 %																																																																		

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ																					
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité																				
				<p>Effets sur la réplication du VIH :</p> <p>On n'a pas observé de différence significative dans les niveaux d'ARN du VIH dans le plasma entre les sujets ayant reçu le VVAI3 et ceux ayant reçu le placebo, ou entre les niveaux observés avant et après la vaccination pour les périodes suivantes : de 7 à 10 jours après l'administration, de 28 à 35 jours, 3 mois ou 6 mois. Chez 3 sujets ayant reçu le VVAI3, on a constaté des hausses provisoires d'un facteur d'au moins 10 dans les niveaux d'ARN du VIH, qui sont retournés aux conditions de base dans les 90 jours suivant leur vaccination. En outre, un sujet ayant reçu le placebo a subi une hausse, qui a persisté jusqu'à 90 jours après sa vaccination.</p> <p>On n'a pas observé de différence significative dans le nombre de CD4 entre les sujets ayant reçu le VVAI3 et ceux ayant reçu le placebo, ou entre les niveaux observés avant et après la vaccination pour les périodes suivantes : de 28 à 35 jours après l'administration, 3 mois ou 6 mois. Le nombre de CD4 n'est jamais tombé sous 200/µL dans le mois qui a suivi la vaccination.</p> <p>Élimination du virus contenu dans le vaccin La culture pour un sujet infecté par le VIH ayant reçu le VVAI3 était positive lorsqu'on y a testé la présence du virus de la grippe B 5 jours après l'administration. On n'a détecté aucune autre élimination de VVAI.</p>																						
King, J.C., P.E. Fast, K.M. Zangwill, G.A. Weinberg, M. Wolff, L. Yan,	VVAI3	ECR Essai américain multicentrique	Enfants de 1 à 7 ans VIH+ :	<p>Proportion manifestant des ÉI dans les 10 jours :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Évènements sollicités</th> <th colspan="2">1^{re} dose</th> <th colspan="2">2^e dose</th> <th colspan="2">Placebo</th> </tr> <tr> <th>VIH+</th> <th>VIH-</th> <th>VIH+</th> <th>VIH-</th> <th>VIH+</th> <th>VIH-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fièvre</td> <td>4 %</td> <td>12 %</td> <td>7 %</td> <td>4 %</td> <td>8 %</td> <td>4 %</td> </tr> </tbody> </table>	Évènements sollicités	1 ^{re} dose		2 ^e dose		Placebo		VIH+	VIH-	VIH+	VIH-	VIH+	VIH-	Fièvre	4 %	12 %	7 %	4 %	8 %	4 %	I	Bonne Petit échantillon
Évènements sollicités	1 ^{re} dose		2 ^e dose			Placebo																				
	VIH+	VIH-	VIH+	VIH-	VIH+	VIH-																				
Fièvre	4 %	12 %	7 %	4 %	8 %	4 %																				

DÉTAILS DES ÉTUDES							RÉSUMÉ							
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions			Niveau de données probantes	Qualité						
F. Newman, R.B. Belshe, A. Kovacs, J.G. Deville et M. Jelonek. « Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and non-infected children ». <i>Pediatric Infect Dis J</i> 2001; 20(12):1124-113 ⁽²⁷⁾		Saison de la grippe 1999-2000 Financée par les NIH et Aviron (Mountain View, CA.)	24 enfants ont été vaccinés pendant la session 1 ou 2 46 % de femmes âge moyen : 4,7 ans Tranche d'âge : de 1 à 7,9 ans VIH- : 25 enfants ont été vaccinés pendant la session 1 ou 2 40 % de femmes âge moyen : 4,3 ans Tranche d'âge : de 1 à 7,8 ans Session 1 : Jour 0 : VVAI3 (1 ^{re} dose) Jours 28 à 35 : placebo Jours 56 à 70 : VVAI3 (2 ^e dose) Session 2 : Jour 0 : placebo Jours 28-35 : VVAI3 (1 ^{re} dose) Jours 56 à 70 : VVAI3 (2 ^e dose) Les enfants VIH+ étaient jugés	Écoulements nasaux	39 %	60 %	20 %	33 %	21 %	56 %				
				Mal de gorge	13 %	4 %	7 %	0 %	4 %	4 %				
				Toux	30 %	28 %	20 %	17 %	38 %	20 %				
				Courbatures	0 %	0 %	0 %	0 %	4 %	0 %				
				Nausée ou vomissements	9 %	0 %	7 %	0 %	8 %	4 %				
				Mal de tête	9 %	12 %	7 %	0 %	13 %	4 %				
				Irritabilité	17 %	4 %	0 %	8 %	13 %	16 %				
				Frissons	0 %	4 %	7 %	0 %	8 %	4 %				
				Réduction de l'activité	13 %	0 %	0 %	4 %	0 %	4 %				
				Larmoie-ments ou démangeai-sons oculaires	9 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %				
				Douleurs dans l'oreille	0 %	0 %	0 %	0 %	4 %	0 %				
				CDC (SG)	0 %	4 %	7 %	4 %	4 %	8 %				
				N'importe lequel de ces évènements	61 %	76 %	33 %	38 %	54 %	60 %				
				Évènement indésirable proportionnel à la dose*										
					1 ^{re} dose		2 ^e dose		Placebo					
	VIH+	VIH-	VIH+	VIH-	VIH+	VIH-								
Tout ÉI proportionnel à la dose**	22 % (5)	8 % (2)	13 % (2)	0 % (0)	17 % (4)	4 % (1)								
*ÉI qui se manifeste dans les 28 à 35 jours suivant l'administration d'une dose dans le cadre d'une étude, au sujet duquel l'enfant a consulté un clinicien et qui serait peut-être ou probablement associé à cette dose														
**Nombre entre parenthèses = nombre d'évènements														

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
			admissibles s'ils répondaient aux critères suivants : classe des CDC N1-2 ou A1-2 et ARN du VIH dans le plasma < 10 000 copies/mL. Nombre de CD4 mesuré < 100 jours depuis l'inscription	<p>On a signalé les ÉI suivants de 28 à 35 jours après l'administration d'une dose de VVAI ou de placebo :</p> <p>1^{re} dose de VVAI : chez les sujets VIH+, otite moyenne (2), infection des voies respiratoires supérieures (IVRS) (2), sinusite. Chez les sujets VIH-, irritation et congestion nasales</p> <p>2^e dose de VVAI : chez les sujets VIH+, IVRS (2); chez les sujets VIH-, aucun</p> <p>Placebo : chez les sujets VIH+, respiration sifflante, toux, IVRS, otite moyenne. Chez les sujets VIH-, sensation de brûlure nasale</p> <p>On n'a enregistré aucune différence marquée dans les taux d'ÉI ni dans le nombre d'ÉI jugés associés à la dose, entre les enfants VIH+ et les enfants VIH-, après l'administration de la dose 1 ou 2 du VVAI ou après l'administration du placebo. Aucun des ÉI observés n'a été jugé grave.</p> <p>Évènements indésirables graves : Trois ÉIG se sont produits après l'administration du VVAI à 2 enfants VIH+, mais le chercheur clinique de l'essai en aveugle a conclu qu'ils n'étaient pas associés au vaccin. Tous ces évènements sont disparus sans causer de séquelles.</p> <p>Effets sur la réplication du VIH : Aucun changement marqué dans les niveaux d'ARN du VIH dans le plasma, dans le nombre de CD4 ni dans le taux de CD4 chez les enfants VIH+ après l'administration d'une des deux doses de VVAI3.</p> <p>Élimination du virus contenu dans le vaccin Aucune élimination prolongée importante du VVAI ni aucun accroissement de la quantité de virus contenu dans le VVAI</p>		

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ																												
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité																											
				<p>éliminée chez les enfants VIH+ ou VIH- après l'administration d'une des deux doses de VVAI3.</p> <p>Trois (13 %) sujets VIH+ ayant reçu le VVAI3 ont éliminé la souche B du VVAI, et 7 (28 %) sujets VIH- ayant reçu le VVAI3 ont éliminé la souche A, la souche B ou les deux. On n'a détecté aucune élimination après 10 jours après l'administration de l'une ou de l'autre des doses de VVAI.</p>																													
<p>Levin, M.J., L.Y. Song, T. Fenton, S. Nachman, J. Patterson, R. Walker, G. Kemble, M. Allende, M. Hultquist, T. Yi et B. Nowak.</p> <p>« Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children ». <i>Vaccine</i>. 2008; 26: 4210-4217⁽²⁸⁾</p>	VVAI3	<p>ECR</p> <p>Essai américain multicentrique</p> <p>Saison de la grippe 2004-2005</p> <p>Financée par les NIH</p>	<p>Enfants VIH+ de 5 à 18 ans</p> <p>VVAI3 : 122 enfants VIH+ ont été vaccinés au VVAI3; 47 % étaient des filles âge moyen : 11,4 ans</p> <p>VII3 : 121 enfants VIH+ ont reçu le VII3 (Fluzone^{MD}, Aventis Pasteur, Inc.); 47 % étaient des filles âge moyen : 11,9 ans</p> <p>Les enfants étaient jugés admissibles s'ils répondaient aux critères suivants : ils suivaient un HAART depuis au moins 16 semaines (l'infection au VIH étant stable), et l'ARN du</p>	<p>Proportion manifestant des ÉI dans les 28 jours :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Résultat</th> <th>VVAI3</th> <th>VII3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Symptômes abdominaux</td> <td>16 %</td> <td>8 %</td> </tr> <tr> <td>Symptômes généraux</td> <td>29 %</td> <td>27 %</td> </tr> <tr> <td>Symptômes oculaires ou auriculaires</td> <td>7 %</td> <td>3 %</td> </tr> <tr> <td>Réaction locale à l'injection</td> <td>0 %</td> <td>23 %</td> </tr> <tr> <td>Symptôme rhino-pharyngien</td> <td>52 %</td> <td>31 %</td> </tr> <tr> <td>Autre</td> <td>9 %</td> <td>2 %</td> </tr> <tr> <td>Symptômes pulmonaires</td> <td>32 %</td> <td>26 %</td> </tr> <tr> <td>Anomalie cutanée</td> <td>8 %</td> <td>4 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Les ÉI observés dans les 28 jours suivant la vaccination étaient semblables après l'administration du VVAI3 et du VII3, à quelques exceptions près : on a signalé des réactions au point d'injection du VII3 (23 % en tout) et des symptômes rhino-pharyngiens après l'administration du VVAI3 (52 % par rapport à 31 % pour le VII3; $p = 0,002$). Les ÉI ne différaient pas par groupe immunologique.</p> <p>On n'a signalé aucune différence marquée entre les groupes immunologiques pour ce qui est des ÉI toxiques de cote 2 (qui se sont manifestés chez de 16 à 31 % des sujets), quel que soit le vaccin administré. Trois sujets ont manifesté des</p>	Résultat	VVAI3	VII3	Symptômes abdominaux	16 %	8 %	Symptômes généraux	29 %	27 %	Symptômes oculaires ou auriculaires	7 %	3 %	Réaction locale à l'injection	0 %	23 %	Symptôme rhino-pharyngien	52 %	31 %	Autre	9 %	2 %	Symptômes pulmonaires	32 %	26 %	Anomalie cutanée	8 %	4 %	I	<p>Bonne</p> <p>L'ouverture de l'ECR et la fréquence accrue des visites à la clinique des sujets ayant reçu le VVAI3 pourraient avoir donné lieu à des résultats biaisés en ce qui concerne les symptômes rhino-pharyngiens.</p>
Résultat	VVAI3	VII3																															
Symptômes abdominaux	16 %	8 %																															
Symptômes généraux	29 %	27 %																															
Symptômes oculaires ou auriculaires	7 %	3 %																															
Réaction locale à l'injection	0 %	23 %																															
Symptôme rhino-pharyngien	52 %	31 %																															
Autre	9 %	2 %																															
Symptômes pulmonaires	32 %	26 %																															
Anomalie cutanée	8 %	4 %																															

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
			<p>VIH-1 dans leur plasma était inférieur à 60 000 copies/mL dans les 60 jours précédant le dépistage.</p> <p>Ils sont divisés en trois groupes selon leur statut immunologique.</p> <p>Ils doivent avoir reçu le VII au moins une fois au cours des deux années précédentes.</p>	<p>ÉI de cote 3 après avoir reçu le VVAI3 (malaise, mal aux doigts, furoncle sur la jambe, un de ces ÉI étant jugé causé par le vaccin) et 2 sujets ont présenté des ÉI de cote 3 après avoir reçu le VII3 (fièvre, grosseur au point d'injection, toutes deux jugées causées par le vaccin). On n'a signalé aucun ÉI de cote 4.</p> <p>Effets sur la réplication du VIH :</p> <p>On n'a observé aucune hausse sensible par rapport aux conditions de base dans les niveaux d'ARN du VIH dans le plasma 28 jours ou 6 mois après l'administration du VVAI3 ou du VII3, et ce, dans tous les groupes immunologiques. Le taux de CD4 n'a guère varié 28 jours ou 6 mois après la vaccination.</p> <p>Élimination du virus contenu dans le vaccin</p> <p>Souches de vaccin antigrippal isolées de 347 spécimens prélevés chez 122 sujets ayant reçu le VVAI3 : A(H1N1) : 23 (6,6 % des spécimens), B : 11 (3,2 %), A(H3N2) : 3 (moins de 1 %). Cinq spécimens contenaient deux souches de vaccin.</p> <p>On n'a détecté aucune élimination après 15 jours après l'administration du VVAI3.</p> <p>Les titres des enfants VIH+ ayant éliminé la souche A(H1N1) étaient sensiblement plus bas aux conditions de base pour l'IH ($p < 0,001$) et la MN ($p < 0,001$) que ceux des enfants ne l'ayant pas éliminée après la vaccination. Les titres IH et MN des enfants VIH+ ayant éliminé le virus de la grippe B étaient à peine plus bas aux conditions de base. On n'a pas procédé à l'analyse de l'élimination de la souche A(H3N2). Par rapport aux sujets n'ayant pas éliminé A(H1N1), on observe chez les sujets ayant éliminé cette souche des proportions sensiblement moins élevées de sujets ayant des titres (IH ou MN) protecteurs aux conditions de base ($p \leq 0,01$). On a</p>		

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ																																		
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité																																	
				<p>constaté une tendance à une prévalence plus faible des sujets dont les titres MN étaient supérieurs ou égaux à 1:40 chez les sujets ayant éliminé le virus de la grippe B par rapport à ceux qui ne l'avaient pas éliminé ($p = 0,06$), mais on n'a observé aucune différence dans les proportions des sujets dont les titres IH étaient supérieurs ou égaux à 1:40. Ni des titres IH ou MN supérieurs ou égaux à 1:40 aux conditions de base ne protégeaient entièrement de l'élimination du virus du vaccin.</p> <p>Aux conditions de base, les titres d'anticorps IgG et IgA dans la salive étaient sensiblement plus élevés chez les enfants VIH+ qui n'avaient pas éliminé de souches que chez les enfants qui avaient éliminé au moins une souche ($p =$ respectivement 0,05 et 0,02).</p>																																			
<p>Curtis, D., M.F. Ning, C. Armon, S. Li et A. Weinberg. « Safety, immunogenicity and shedding of LAIV4 in HIV-infected and uninfected children ». <i>Vaccine</i>. 2015; 33: 4790-4797⁽²⁹⁾</p>	VVAI4	<p>Étude de cohorte prospective</p> <p>Essai américain monocentrique</p> <p>Saison de la grippe 2013-2014</p> <p>Financée par MedImmune et le Colorado Clinical and Translational</p>	<p>Enfants et jeunes adultes de 2 à 25 ans</p> <p>VIH+ : 45 sujets ont reçu le VVAI4 37,8 % de femmes âge médian : 18 ans; 22 % avaient moins de 9 ans</p> <p>VIH- : 55 sujets ont reçu le VVAI4 45,5 % de femmes âge médian : 10 ans; 40 % avaient moins de 9 ans</p>	<p>Proportion manifestant des ÉI dans les 6 jours :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Résultat</th> <th>VIH+</th> <th>VIH-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fièvre</td> <td>0 %</td> <td>1,8 %</td> </tr> <tr> <td>Écoulements nasaux</td> <td>37,8 %</td> <td>29,1 %</td> </tr> <tr> <td>Congestion nasale</td> <td>37,8 %</td> <td>29,1 %</td> </tr> <tr> <td>Mal de gorge</td> <td>13,3 %</td> <td>9,1 %</td> </tr> <tr> <td>Mal de tête</td> <td>17,8 %</td> <td>14,5 %</td> </tr> <tr> <td>Courbatures</td> <td>17,8 %*</td> <td>3,6 %*</td> </tr> <tr> <td>Perte d'énergie</td> <td>24,4 %*</td> <td>5,4 %*</td> </tr> <tr> <td>Perte d'appétit</td> <td>13,3 %</td> <td>3,6 %</td> </tr> <tr> <td>Tout autre symptôme</td> <td>20 %</td> <td>9,1 %</td> </tr> <tr> <td>Consultations médicales imprévues</td> <td>4,4 %</td> <td>18,2 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>* $p < 0,05$</p>	Résultat	VIH+	VIH-	Fièvre	0 %	1,8 %	Écoulements nasaux	37,8 %	29,1 %	Congestion nasale	37,8 %	29,1 %	Mal de gorge	13,3 %	9,1 %	Mal de tête	17,8 %	14,5 %	Courbatures	17,8 %*	3,6 %*	Perte d'énergie	24,4 %*	5,4 %*	Perte d'appétit	13,3 %	3,6 %	Tout autre symptôme	20 %	9,1 %	Consultations médicales imprévues	4,4 %	18,2 %	II-2	<p>Bonne</p> <p>Les sujets VIH+ étaient sensiblement plus âgés que ceux qui ne l'étaient pas.</p>
Résultat	VIH+	VIH-																																					
Fièvre	0 %	1,8 %																																					
Écoulements nasaux	37,8 %	29,1 %																																					
Congestion nasale	37,8 %	29,1 %																																					
Mal de gorge	13,3 %	9,1 %																																					
Mal de tête	17,8 %	14,5 %																																					
Courbatures	17,8 %*	3,6 %*																																					
Perte d'énergie	24,4 %*	5,4 %*																																					
Perte d'appétit	13,3 %	3,6 %																																					
Tout autre symptôme	20 %	9,1 %																																					
Consultations médicales imprévues	4,4 %	18,2 %																																					

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
		Sciences Institute Tous les sujets s'étaient fait vacciner contre la grippe au moins une fois au cours des saisons précédentes.	Les sujets étaient jugés VIH+ s'ils satisfaisaient aux critères suivants : CD4 > 15 % ou > 200/μL s'ils prenaient une cMAR ou > 25 % et > 500/μL dans le cas contraire.	<p>ÉIG : On n'a observé aucun ÉIG causé par le vaccin.</p> <p>Élimination du virus du vaccin On n'a constaté aucune différence entre les sujets VIH+ et les sujets VIH- pour ce qui est du type ou du nombre de virus du VVAI éliminés, du moment ou de la durée de cette élimination, ou de la quantité de virus éliminée.</p> <p>On a détecté l'élimination d'une souche de VVAI ou d'une autre de 7 à 10 jours après l'administration chez 13 (31 %) sujets VIH+ et 11 (21 %) sujets VIH- ($p = 0,4$). En gros, 30 (67 %) sujets VIH+ et 28 (55 %) sujets VIH- ont éliminé un virus du VVAI de 14 à 21 jours après la vaccination ($p = 0,14$).</p> <p>Chez les sujets VIH+, on n'a trouvé aucune association importante entre, d'une part, l'IH avant la vaccination ou les niveaux d'anticorps IgA nasaux et, d'autre part, l'élimination du virus du vaccin. Chez les sujets VIH-, on a trouvé que les titres IH élevés observés avant la vaccination étaient liés à la faible élimination de B/Victoria et de B/Yamagata ($p \leq -0,52$, $p < 0,001$) et que les concentrations élevées d'IgA nasale aux conditions de base étaient liées à la faible élimination de B/Yamagata ($\rho = -0,33$; $p = 0,01$).</p>		
Menegay, J.L. , X. Xu, T.S. Sunil et J.F. Okulicz. « Live versus attenuated influenza vaccine uptake and post-vaccination	VVAI (formulation non précisée) VII (formulation non précisée)	Étude de cohorte prospective Aucun financement déclaré	Tous les membres de l'armée de l'air américaine en service actif chez qui l'on a diagnostiqué le VIH (n = 437) 2 % de femmes	SG après la vaccination : On a signalé une fois qu'un sujet avait souffert du SG après sa vaccination, soit après 121 doses de VVAI (0,8 %). On a noté 17 cas de SG dans les 30 jours suivant la vaccination, 16 cas s'étant manifestés après l'administration du VII et seulement un après l'administration du VVAI. Le VII a été associé à un diagnostic de SG ($p = 0,032$).	II-2	Passable Les écarts entre les données du texte et celles des tableaux ne modifient en rien la conclusion

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Résumé des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
influenza-like illness outcomes in HIV-infected US Air Force members ». <i>J Clin Virol.</i> 2017; 95:72-75 ⁽³⁴⁾		2005-2015	61 ont reçu le VVAI au moins une fois après leur diagnostic de VIH (121 doses) 376 ont reçu seulement le VII après leur diagnostic de VIH (nombre de doses non précisé)			qu'on a tirée après un seul cas de SG après l'administration de 121 doses de VVAI.

Abréviations : ARN, acide ribonucléique; CA., Californie; EI, évènement indésirable; cMAR, combinaison de médicaments antirétroviraux, ÉIG, évènement indésirable grave; CDC, Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis); ECR, essai contrôlé randomisé; HAART, traitement antirétroviral hautement actif; IgA, immunoglobuline A; IgG, immunoglobuline G; IH, inhibition de l'hémagglutination; IVRS, infection des voies respiratoires supérieures; MGT, moyenne géométrique des titres; NIH, National Institutes of Health (États-Unis); SG, syndrome grippal; VIH, virus de l'immunodéficience humaine; VIH+ , infecté par le VIH; VIH-, non infecté par le VIH; VII3, vaccin trivalent inactivé contre l'influenza; VVAI, vaccin vivant atténué contre l'influenza; VVAI3, vaccin trivalent vivant atténué contre l'influenza; VVAI4, vaccin quadrivalent vivant atténué contre l'influenza.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviation	Terme
ARN	Acide ribonucléique
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CA	Californie
CCI	Comité canadien sur l'immunisation
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis)
cMAR	Combinaison de médicaments antirétroviraux
CPARG	Groupe canadien de recherche pédiatrique et périnatale sur le VIH/sida
ECR	Essai contrôlé randomisé
ÉI	Évènement indésirable
ÉIG	Évènement indésirable grave
ESSI	Effets secondaires suivant l'immunisation
GTI	Groupe de travail sur l'influenza
HAART	Traitement antirétroviral hautement actif
IC	Intervalle de confiance
IgA	Immunoglobuline A
IgG	Immunoglobuline G
IH	Inhibition de l'hémagglutination
IM	Intramusculaire
IVRS	Infection des voies respiratoires supérieures
MGT	Moyenne géométrique des titres
MN	Microneutralisation
NIH	National Institutes of Health (États-Unis)
RRO	Vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons
SC	Santé Canada
SCSESSI	Système canadien de surveillance des ESSI
SG	Syndrome grippal
sida	syndrome d'immunodéficience acquise
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VIH+	Infecté par le VIH
VIH-	Non infecté par le VIH
VII	Vaccin inactivé contre l'influenza
VII3	Vaccin trivalent inactivé contre l'influenza

VVAI	Vaccin vivant atténué contre l'influenza
VVAI3	Vaccin trivalent vivant atténué contre l'influenza
VVAI4	Vaccin quadrivalent vivant atténué contre l'influenza

REMERCIEMENTS

La présente déclaration a été préparée par : D. Moore, N. Dayneka, L. Zhao, A. Sinilaite, K. Young et I. Gemmill, au nom du Groupe de travail sur l'influenza du CCNI, et approuvée par le CCNI.

Le CCNI remercie vivement les personnes suivantes de leur contribution : A. House, M. Laplante, S. Ismail, M. Tunis et le CPARG.

Groupe de travail sur l'influenza du CCNI

Membres : I. Gemmill (président), L. Cochrane, N. Dayneka, R. Harrison, K. Klein, D. Kumar, J. Langley, J. McElhaney, A. McGeer, D. Moore, S. Smith et B. Warshawsky.

Ancien membre du groupe de travail : M. Lavoie.

Représentante de liaison : L. Grohskopf (CDC).

Représentants d'office : C. Bancej (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], ASPC), P. Wolfe-Roberge (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits [DGSPNI], Services aux Autochtones Canada [SAC]) et J. Xiong (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques [DPBG], SC).

Ancienne représentante d'office : K. Watkins (CIMRI, ASPC).

CCNI

Membres : C. Quach (présidente), S. Deeks (vice-présidente), N. Dayneka, P. De Wals, V. Dubey, R. Harrison, K. Hildebrand, C. Rotstein, M. Salvadori, B. Sander, N. Sicard et S. Smith.

Anciens membres du CCNI : W. Vaudry (vice-présidente) et M. Lavoie.

Représentants de liaison : L.M. Bucci (Association canadienne de santé publique), E. Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), A. Cohn (CDC), M. Naus (CCI), J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), K. Klein (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie) et A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada).

Anciens représentants de liaison : J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), T. Cole (CCI) et C. Mah (Association canadienne de santé publique).

Représentants d'office : J. Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés, SC), E. Henry (CIMRI, ASPC), M. Lacroix (Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique, ASPC), J. Pennock (CIMRI, ASPC), R. Pless (DPBG, SC), G. Poliquin (Laboratoire national de microbiologie, ASPC) et T. Wong (DGSPNI, SAC).

Ancienne représentante d'office : K. Barnes (ministère de la Défense nationale et Forces armées canadiennes).

RÉFÉRENCES

1. Comité consultatif national de l'immunisation Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2019-2020. 2019; disponible à <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins-immunisation/guide-canadien-immunisation-declaration-vaccination-antigrippale-2019-2020.html>. Consulté le 17 février 2020.
2. AIDS Info. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. 2019; Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/brief-html/5/pediatric-opportunistic-infection/0>. Consulté le 17 février 2020.
3. Sheth, A.N., K.N. Althoff et J.T. Brooks. « Influenza susceptibility, severity, and shedding in HIV-infected adults: a review of the literature ». *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(2):219-27.
4. Cohen, C., L. Simonsen, J. Sample et coll. « Influenza-related mortality among adults aged 25-54 years with AIDS in South Africa and the United States of America ». *Clinical infectious diseases*. 2012;55(7):996-1003.
5. Anema, A., E. Mills, J. Montaner et coll. « Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis ». *HIV medicine*. 2008;9(1):57-61.
6. Cooper, C., B. Hutton, D. Fergusson et coll. « A review of influenza vaccine immunogenicity and efficacy in HIV-infected adults ». *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2008;19(6):419-23.
7. Renschmidt, C., O. Wichmann et T. Harder. « Influenza vaccination in HIV-infected individuals: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness and safety ». *Vaccine*. 2014;32(43):5585-92.
8. Comité consultatif national de l'immunisation. *Recommandations relatives à l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué (FluMist^{MD}). Déclaration complémentaire sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012*. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2011;37(DCC-7):1-77.
9. BC Centre for Disease Control. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection. 2018; disponible à <http://www.bccdc.ca/resource-gallery/Documents/Guidelines%20and%20Forms/Guidelines%20and%20Manuals/Epid/CD%20Manual/Chapter%202%20-%20Imms/Part2/HIV.pdf>. Consulté le 17 février 2020.
10. Alberta Health. Immunization of Specific Populations (Immunosuppressed and Chronic Health Conditions). 2019; disponible à <https://open.alberta.ca/dataset/aip/resource/8a92b77b-351b-4f1e-9d4d-31aaa9effdb3/download/AIP-Specific-Populations-Immunocompromised.pdf>. Consulté le 17 février 2020.
11. Santé Manitoba. Seasonal Influenza Immunization Program: Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV) (FluMist^{MD} Quadrivalent): Questions and Answers for Health Care Providers. 2018; disponible à https://www.gov.mb.ca/health/flu/docs/flumist_hcp.pdf. Consulté le 1^{er} novembre 2018.

12. Gouvernement du Nouveau-Brunswick. 2013-2014 FluMist^{MD}, Live Attenuated Influenza Vaccine, Information for Immunization Providers. 2014; disponible à <https://www2.gnb.ca/content/dam/gnb/Departments/h-s/pdf/en/CDC/vaccines/FLUMISTInformationForImmunizationProviders.pdf>. Consulté le 17 février 2020.
13. Government of Saskatchewan. Saskatchewan Immunization Manual. Chapter 7 – Immunization of Special Populations. 2015. <https://www.ehealthsask.ca/services/manuals/Documents/sim-chapter7.pdf>. Consulté le 17 février 2020.
14. Grohskopf, L.A., L.Z. Sokolow, K.R. Broder et coll. « Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 Influenza Season ». *MMWR Recomm Rep*. 2018;67(3):1-20.
15. Santé publique Ontario. Influenza Vaccines available for Children and Older Adults for the 2018-19 Influenza Season. 2018; disponible à <http://files.clickdimensions.com/publichealthontarioca-agulw/files/influenzavaccinesseptember142018.pdf?1537538243479&cldee=Y293YW5lQHRpbWlza2FtaW5naHUuY29t&recipientid=contact-cfb775dc749fe611837d0050569e0009-a0769aa716c646eda2719c3d48e2477d&esid=d1f64a90-05bd-e811-aea7-0050569e0009>. Consulté le 17 février, 2020.
16. Ministère de la Santé et des Services communautaires de Terre-Neuve-et-Labrador Newfoundland and Labrador Immunization Manual: Section 3: Routine Immunization Products. 2018; disponible à https://www.health.gov.nl.ca/health/publichealth/cdc/Section3_Routine_Immunization_Products_May_2018.pdf. Consulté le 17 février 2020.
17. Ministère de la Santé et des Affaires sociales du Yukon. Community Health Programs: Yukon Immunization Program: Section 8 – Biological Products. 2018; disponible à http://www.hss.gov.yk.ca/pdf/im_manual_section8.pdf. Consulté le 1^{er} novembre 2018.
18. Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Vaccinologie pratique : Immunodépression. 2019; disponible à <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccinologie-pratique/immunodepression>. Consulté le 17 février 2020.
19. Public Health England, Royaume-Uni. Influenza: the green book, chapter 19. 2018; disponible à <https://www.gov.uk/government/publications/influenza-the-green-book-chapter-19>. Consulté le 17 février 2020.
20. Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. 2014; disponible à <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>. Consulté le 17 février 2020.
21. Rubin, L.G., M.J. Levin, P. Ljungman et coll. 2013. « IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host ». *Clinical Infectious Diseases*. 2013;58(3):e44-e100.

22. Children's HIV Association (CHIVA). Vaccination of HIV infected children 2018; disponible à https://www.chiva.org.uk/files/8315/4453/4519/Vaccination_of_HIV_infected_children_2018.pdf. Consulté le 17 février 2020.
23. AstraZeneca. Product Monograph: FluMist® Quadrivalent. 2018; disponible à https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00047438.PDF. Consulté le 1^{er} novembre 2018.
24. Harris, R.P., M. Helfand, S.H. Woolf et coll. « Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process ». *Am J Prev Med.* 2001;20(3):21-35.
25. Agence européenne des médicaments. Guideline on influenza vaccines: Non-clinical and clinical module. 2014; disponible à http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/07/WC500170300.pdf. Consulté le 17 février 2020.
26. Verschoor, C.P., P. Singh, M.L. Russel et coll. « Microneutralization assay titres correlate with protection against seasonal influenza H1N1 and H3N2 in children ». *PLoS One.* 2015;10(6):e0131531.
27. King Jr, J.C., P.E. Fast, K.M. Zangwill et coll. « Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold- adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children ». *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(12):1124-31.
28. Levin, M.J., L. Song, T. Fenton et coll. « Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children ». *Vaccine.* 2008;26(33):4210-7.
29. Curtis, D., M.F. Ning, C. Armon et coll. « Safety, immunogenicity and shedding of LAIV4 in HIV-infected and uninfected children ». *Vaccine.* 2015;33(38):4790-7.
30. King Jr, J.C., Treanor J, P.E. Fast et coll. « Comparison of the safety, vaccine virus shedding, and immunogenicity of influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live cold-adapted, administered to human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected adults ». *J Infect Dis.* 2000;181(2):725-8.
31. Weinberg, A., L. Song, R. Walker et coll. « Anti-influenza serum and mucosal antibody responses after administration of live attenuated or inactivated influenza vaccines to HIV-infected children ». *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(2):189.
32. Weinberg, A., L. Song, T. Fenton et coll. « T cell responses of HIV-infected children after administration of inactivated or live attenuated influenza vaccines ». *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010;26(1):51-9.
33. Weinberg, A., D. Curtis, M.F. Ning et coll. « Immune Responses to Circulating and Vaccine Viral Strains in HIV-Infected and Uninfected Children and Youth Who Received the 2013/2014 Quadrivalent Live-Attenuated Influenza Vaccine ». *Frontiers in immunology.* 2016;7:142.
34. Menegay, J.L., X. Xu, T. Sunil et coll. « Live versus attenuated influenza vaccine uptake and post-vaccination influenza-like illness outcomes in HIV-infected US Air Force members ». *Journal of Clinical Virology.* 2017;95:72-5.

35. Mohn, K.G., I. Smith, H. Sjursen et coll. « Immune responses after live attenuated influenza vaccination ». *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2018;14(3):571-8.
36. Agence de la santé publique du Canada. Page 2 : Guide canadien d'immunisation : Partie 2 – Innocuité des vaccins. 2019; disponible à <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-2-innocuite-vaccins/page-2-innocuite-vaccins.html>. Consulté le 17 février 2020.
37. Agence de la santé publique du Canada. Page 8 : Guide canadien d'immunisation : Partie 3 – Vaccination de populations particulières. 2018; disponible à <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-3-vaccination-populations-particulieres/page-8-immunisation-sujets-immunodeprimes.html>. Consulté le 17 février 2020.
38. Selik, R.M., E.D. Mokotoff, B. Branson et coll. « Revised surveillance case definition for HIV infection—United States », 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*. 2014;63(3):1-10.
39. Marien, A.G., A. Hochart, M. Lagrée, D. Diallo, A. Martinot, F. Dubos. « Parental acceptance of an intranasal vaccine: Example of influenza vaccine ». *Archives de Pédiatrie*. 2019; 26:71-4.
40. Santibanez, T.A., K.E. Kahn et C.B. Bridges. « Do parents prefer inactivated or live attenuated influenza vaccine for their children? » *Vaccine*. 2018;36(48):7300-5.

Annexe A : Organigramme PRISMA

Efficacité réelle et potentielle, immunogénicité et innocuité du VVAI chez les sujets infectés par le VIH.
Le 13 avril 2018

