

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

Recommandations sur le fractionnement des
doses du vaccin antigrippal

PROTÉGER LES CANADIENS ET LES AIDER À AMÉLIORER LEUR SANTÉ



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of 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:

Declaration – Recommendations on Fractional Influenza Vaccine Dosing

An Advisory Committee Statement (ACS)

National Advisory Committee on Immunization (NACI)

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 le ministre de la Santé, 2020

Date de publication : Décembre 2020

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

Cat. : HP40-285/2020F-PDF

ISBN : 978-0-660-36821-4

Pub. : 200326

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.

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

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

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

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire de l'information contenue dans la présente déclaration complémentaire du CCNI..	3
I. Introduction	5
II. Méthodologie	6
III. Doses fractionnées du vaccin antigrippal	8
III.1 Efficacités potentielle et réelle des vaccins	8
III.2 Immunogénicité	10
III.3 Innocuité	14
IV. Faisabilité.....	17
V. Recommandation.....	19
V.1 Processus décisionnel à l'échelle des programmes de santé publique	19
Tableaux.....	22
Liste des abréviations	43
Remerciements.....	44
Références	45

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

Les faits saillants suivants font ressortir l'information importante pour les vaccinateurs. Veuillez consulter le reste de la présente déclaration pour obtenir plus de précisions.

1. Quoi

La vaccination antigrippale au Canada est offerte chaque année par des programmes de vaccins antigrippaux saisonniers provinciaux et territoriaux. En raison de la rapidité à laquelle le vaccin doit être produit chaque année, tout impact important sur le processus de fabrication peut entraîner des retards dans la livraison des vaccins ou diminuer le nombre total de doses produites, ce qui peut mener à une pénurie de vaccins pour la saison. Une augmentation importante et inattendue de la demande de tels vaccins peut également donner lieu à un approvisionnement insuffisant, puisque le nombre de doses disponibles est basé sur les commandes passées principalement au printemps. Une stratégie d'administration de doses fractionnées du vaccin antigrippal (c.-à-d. moins d'une dose complète) pourrait dès lors être envisagée, car l'utilisation de doses fractionnées permettrait aux programmes de vaccination la possibilité de vacciner un plus grand nombre de personnes avec la quantité de vaccin disponible.

2. Qui

La présente déclaration complémentaire présente un résumé des données probantes et des recommandations concernant le fractionnement des doses de vaccin antigrippal à prendre en considération par les programmes de santé publique pendant une pénurie importante de vaccins antigrippaux.

3. Comment

En cas d'une pénurie importante des produits de vaccination antigrippale actuellement disponibles au niveau de la population, le CCNI recommande de continuer d'administrer des doses complètes du vaccin antigrippal, et d'accorder la priorité aux personnes considérées comme étant à haut risque de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, et aux personnes susceptibles de leur transmettre la grippe. Le CCNI déconseille l'utilisation de doses fractionnées du vaccin antigrippal, peu importe la population.

4. Pourquoi

Si certaines données probantes semblent indiquer que les doses fractionnées de vaccin antigrippal administrées par voie intramusculaire (IM) sont efficaces et immunogènes chez les personnes en santé, de telles données restent insuffisantes. Bien que certaines données probantes sur l'administration de doses fractionnées par voie intradermique (ID) chez des adultes de 65 ans et plus, y compris ceux ayant des affections chroniques, démontrent que des doses plus faibles peuvent être immunogènes, il n'existe pas de données concernant l'utilisation de doses fractionnées chez d'autres groupes d'adultes à haut risque. De plus, il a été déterminé qu'il n'était pas possible d'administrer les vaccins antigrippaux par voie ID au moyen de seringues ordinaires.

Un grand nombre des personnes qui présentent un haut risque lié à la grippe (les adultes de 65 ans et plus, les personnes atteintes de maladies chroniques déterminées, etc.) sont déjà susceptibles à une plus faible réponse immunitaire au vaccin antigrippal (en raison de l'immunosénescence chez les adultes plus âgés ou d'un état qui affaiblit la fonction immunitaire); il est donc important de s'assurer que ces personnes continuent de recevoir la dose complète de vaccin antigrippal.

Il existe des données probantes acceptables démontrant que les doses fractionnées de vaccin antigrippal administrées par voies IM et ID ne donnent pas lieu à une grande différence en ce qui concerne les événements indésirables (ÉI) graves systémiques; par contre, il y aura probablement un plus grand nombre d'ÉI localisés si l'administration du vaccin antigrippal se fait par voie ID.

Des problèmes de faisabilité se posent lorsqu'on envisage des doses fractionnées des immunisations actuelles contre la grippe ou l'administration de doses de vaccin antigrippal par voie ID. On ne peut pas se servir de seringues préremplies pour administrer des doses fractionnées. L'administration d'un vaccin par voie ID nécessite un calibre d'aiguille différent de l'administration par voie IM, et ce ne sont pas tous les vaccinateurs qui ont la formation et les compétences nécessaires pour l'administration par voie ID. Il faut administrer un haut volume de vaccin – il faudra deux injections par voie ID si on utilise des aiguilles et des seringues ordinaires. Des injecteurs à mini-aiguilles étaient utilisés dans la majorité des études sur l'administration du vaccin antigrippal par voie ID. L'utilisation de doses fractionnées n'est pas couverte par les monographies de produits du vaccin antigrippal; il faudrait donc un plan novateur de communication et de consentement si on adoptait des doses différentes de celles de l'étiquette. De plus, la mise en œuvre d'un tel programme d'immunisation par voie ID exigerait un suivi pour toute modification potentielle de programme de vaccination antigrippal saisonnier risquant un épuisement de stock, et poserait ainsi un défi en l'absence d'une planification préalable importante.

I. INTRODUCTION

La grippe est une infection virale qui cause environ 12 200 hospitalisations⁽¹⁾ et 3 500 décès⁽²⁾ chaque année au Canada, selon les estimations. Toutes les provinces et tous les territoires du Canada ont mis en place des programmes de vaccination contre la grippe saisonnière dans le but de réduire la morbidité et la mortalité causées par des maladies associées à la grippe⁽³⁾. Les programmes de lutte contre la grippe varient à l'échelle du pays, mais tous couvrent les personnes ayant un haut risque de complications graves dues à la grippe et les personnes susceptibles de leur transmettre la grippe (p. ex., membres du ménage ou travailleurs de la santé).

Le choix de vaccin antigrippal à utiliser dans le cadre de programmes financés par des fonds publics au Canada est coordonné par Services publics et Approvisionnement Canada (ministère du gouvernement fédéral); et les vaccins sont commandés au printemps, avant la saison grippale suivante⁽⁴⁾. Le calendrier de commande de vaccins antigrippaux est habituellement le même pour tous les pays de l'hémisphère Nord, puisque les fabricants de vaccins doivent respecter des échéances strictes pour produire la formulation de vaccin ayant la composition de la souche recommandée pour la saison à venir. La composition de la souche pour la prochaine saison dans l'hémisphère Nord est annoncée par l'Organisation mondiale de la Santé chaque année, en février⁽⁵⁾. Il est donc difficile d'apporter des changements importants à la quantité de vaccins antigrippaux commandés une fois la saison grippale commencée. De plus, les problèmes imprévus de production de vaccins antigrippaux ou une augmentation inattendue de la demande de tels vaccins pourraient entraîner un retard ou une diminution des vaccins disponibles pour les Canadiens. Dans l'éventualité d'une pénurie importante de vaccins antigrippaux au Canada, il serait nécessaire d'avoir des lignes directrices sur les stratégies appropriées concernant le fractionnement ou l'économie des doses. Toutefois, des pénuries mondiales importantes de vaccins antigrippaux sont extrêmement rares, compte tenu des divers produits de vaccination antigrippale offerts sur le marché; et quand des problèmes surviennent, ils touchent généralement un seul produit de vaccination ou un seul fabricant.

Au Canada, seule l'administration IM est autorisée pour les vaccins antigrippaux à l'heure actuelle. Le vaccin vivant atténué contre l'influenza (VVAI), administré par voie intranasale⁽⁶⁾, fait exception à cette règle. La dose indiquée d'un vaccin antigrippal est basée sur le contenu en hémagglutinine (HA) du vaccin. Une dose standard contient 15 mcg d'HA par souche, et est administrée dans 0,5 mL de solution. Par conséquent, les vaccins trivalents à dose standard contiennent une quantité totale d'HA de 45 mcg, et les vaccins quadrivalents à dose standard, 60 mcg. Dans des stratégies sur le fractionnement des doses, on administre moins d'antigène de l'HA qu'à la normale, et donc un volume moins important du vaccin antigrippal, ce qui augmente le nombre global de doses disponibles. Pour les besoins de ces recommandations, le CCNI a envisagé deux stratégies différentes :

- 1) Administration intramusculaire (IM) de doses fractionnées du vaccin antigrippal
- 2) Administration intradermique (ID) de doses fractionnées du vaccin antigrippal

Objectif des orientations

La présente déclaration complémentaire d'un comité consultatif a pour objectif d'examiner les données disponibles afin de déterminer l'efficacité potentielle (EP), l'efficacité réelle (ER), l'immunogénicité et l'innocuité du fractionnement des doses du vaccin antigrippal, et de fournir des conseils sur les stratégies à adopter en matière de fractionnement des doses dans l'éventualité d'une pénurie importante de vaccins antigrippaux au Canada.

II. MÉTHODOLOGIE

En bref, voici les étapes générales de la préparation d'une déclaration du comité consultatif du CCNI :

1. Synthèse des connaissances (collecte d'études individuelles, sommaire des données importantes, et détermination du niveau [c.-à-d. plan de l'étude] et de la qualité des données probantes). Résumé de ces renseignements dans les tableaux sommaires des données probantes;
2. Synthèse du corpus de données sur les avantages et les risques, compte tenu de la qualité des données probantes et de l'ampleur des effets observés;
3. Transposition des données probantes en recommandations.

De plus amples renseignements sur la méthodologie du CCNI reposant sur les données probantes sont disponibles dans *Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes – Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation (RMTC, janvier 2009)* à l'adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/acs-1/index-fra.php>.

En prévision de cette déclaration, deux revues ont été réalisées pour recueillir des données probantes en vue d'éclairer les recommandations du CCNI concernant l'utilisation des stratégies de fractionnement des doses. La méthodologie de revue a été élaborée en collaboration avec le Groupe sur les méthodes et les applications pour la comparaison indirecte (MAGIC) par l'intermédiaire du Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments (RIEM). La méthodologie a été définie *a priori* dans un protocole écrit qui comprenait les questions de recherche, la stratégie de recherche, les critères d'inclusion et d'exclusion, et l'évaluation de la qualité. Le groupe MAGIC a réalisé les revues, et l'ASPC a extrait des données supplémentaires (notamment des résultats sur le plan de l'immunogénicité à titre de données probantes indirectes de l'ER de l'administration de doses fractionnées par voie IM).

Question de recherche 1

Quelles sont l'innocuité et l'ER* des stratégies de fractionnement des doses pour l'administration IM du vaccin antigrippal saisonnier?

Question de recherche 2

Quelles sont l'innocuité et l'ER* des stratégies de fractionnement des doses pour l'administration ID du vaccin antigrippal saisonnier?

*Bien que cela ne soit pas explicitement indiqué dans les questions de recherche, des données probantes sur l'immunogénicité ont également été incluses dans les deux revues pour compléter les données sur l'EP et l'ER.

Les stratégies de recherche ont été élaborées en fonction des questions de recherche et des facteurs PICOST prédéfinis (population d'intérêt, intervention, comparaison, résultats, contexte et période)^(7,8), en collaboration avec une bibliothécaire expérimentée. Les bases de données électroniques EMBASE et MEDLINE ont été dépouillées afin de trouver des articles de recherche; la revue des études portant sur l'administration IM a pris en considération des publications des 20 dernières années, et celle des études portant sur l'administration ID, des 10 dernières années. On a également consulté la bibliothèque Cochrane, le registre Cochrane Central Register of

Controlled Trials et des registres d'essais cliniques internationaux pour trouver d'autres études. Les recherches se sont limitées aux articles publiés en anglais. De plus, on a procédé à une recherche manuelle dans les listes de références des articles et des examens systématiques évalués pertinents.

La présélection des citations et des articles en texte intégral a été effectuée à l'aide d'un formulaire standard qui s'appuyait sur les critères d'inclusion de l'étude. Les deux examinateurs ont mis à l'essai les formulaires, jusqu'à ce qu'ils soient en accord à au moins 70 %; un d'entre eux a ensuite effectué la présélection.

Un examinateur a extrait des données des études incluses aux fins d'examen dans un tableau des données probantes à l'aide d'un modèle d'extraction des données mis à l'essai conçu pour recueillir des renseignements sur le plan d'étude, les caractéristiques du vaccin, la population et les résultats d'intérêt. Un deuxième examinateur a validé les données extraites de manière indépendante.

Pour l'examen concernant l'administration ID de doses fractionnées du vaccin antigrippal, l'équipe MAGIC du RIEM a effectué toute l'extraction des données et a réalisé une méta-analyse afin de déterminer l'ER, l'immunogénicité et les résultats relatifs à l'innocuité⁽⁸⁾. Le risque de biais des études incluses dans l'examen concernant l'administration ID a été étudié à l'aide de l'outil d'évaluation du risque de biais du centre Cochrane pour les essais contrôlés randomisés (ECR).

Pour la revue concernant les doses fractionnées administrées par voie IM, l'équipe en question a extrait les données sur l'efficacité et l'innocuité, les a résumées de manière descriptive, puis a fourni à l'ASPC une liste d'études qui évaluaient les résultats sur le plan de l'immunogénicité. L'ASPC a ensuite extrait les données sur l'immunogénicité des études fournies, et a résumé les données probantes de manière descriptive. Le niveau des données probantes (c.-à-d. le plan de l'étude) et la qualité de la méthodologie des études incluses dans l'examen des données sur l'administration IM ont fait l'objet d'une évaluation indépendante par deux examinateurs en collaboration avec l'ASPC, à l'aide des critères propres au plan d'étude de Harris *et al.* (2001)⁽⁹⁾, qu'a adoptés le CCNI pour évaluer la validité interne de chaque étude.

Élaboration des recommandations

Après une évaluation critique de chacune des études, des tableaux sommaires (Tableaux 9, 10 et 11) comprenant des cotes de qualité des données fondées sur la hiérarchie méthodologique du CCNI ont été préparés, et des recommandations relatives à l'utilisation des vaccins ont été proposées. Les données probantes et les recommandations ont fait l'objet de discussions par le Groupe de travail sur l'influenza du CCNI, et ont pris en compte le cadre d'éthique, d'équité, de faisabilité et d'acceptabilité (ÉÉFA)⁽¹⁰⁾. Après un examen attentif des données probantes, le CCNI a approuvé la recommandation contenue dans la présente déclaration le 2 novembre 2020. On trouvera dans les sections ci-après une description des considérations pertinentes, des justifications des décisions et des lacunes dans les connaissances.

III. DOSES FRACTIONNÉES DU VACCIN ANTIGRIPPAL

Administration intramusculaire de doses fractionnées

Treize études ont été recensées dans le cadre de l'examen sur l'administration IM de doses fractionnées⁽⁷⁾ effectué par l'équipe MAGIC du RIEM, y compris cinq rapports ou protocoles d'essai connexes. Douze d'entre elles étaient des ECR, et ont été évaluées comme étant de bonne qualité selon les critères définis par Harris *et al.* Un des essais a été considéré comme ayant un haut risque de biais en raison de problèmes importants par rapport au processus de randomisation, et de préoccupations au sujet de données manquantes sur les résultats et de la sélection des résultats déclarés⁽¹¹⁾. Cet essai a ensuite été exclu de l'analyse de l'ASPC, car les résultats n'avaient pas été examinés par les pairs.

Administration intradermique de doses fractionnées

La revue rapide de l'équipe MAGIC du RIEM sur l'administration ID de doses fractionnées du vaccin antigrippal a relevé 29 études. La plupart d'entre elles ont été considérées comme suscitant des préoccupations par rapport au biais (n = 17), en fonction de l'outil d'évaluation du risque de biais de Cochrane pour les ECR⁽¹²⁾, et deux études (Chuaychoo, 2010 et Han, 2013) avaient un haut risque de biais. Les problèmes soulevés concernaient la plupart du temps le processus de randomisation, des écarts par rapport à l'intervention escomptée et des biais dans la sélection des résultats déclarés⁽⁷⁾.

Des données probantes tirées des revues de l'équipe MAGIC du RIEM et d'analyses supplémentaires effectuées par le personnel technique de l'ASPC sont présentées dans les Tableaux 9, 10 et 11.

III.1 Efficacités potentielle et réelle des vaccins

III.1.1 Administration intramusculaire de doses fractionnées

Aucune étude incluse dans la revue rapide n'a évalué l'efficacité de doses fractionnées de vaccin antigrippal administrées par voie IM. On a relevé deux études qui évaluaient l'efficacité de doses fractionnées de vaccin antigrippal administrées par voie IM^(13,14). Ces études étaient des ECR qui évaluaient l'efficacité de 7,5 mcg d'HA par dose de souche d'un vaccin antigrippal quadrivalent par rapport à 15 mcg d'HA par dose de souche chez les adultes.

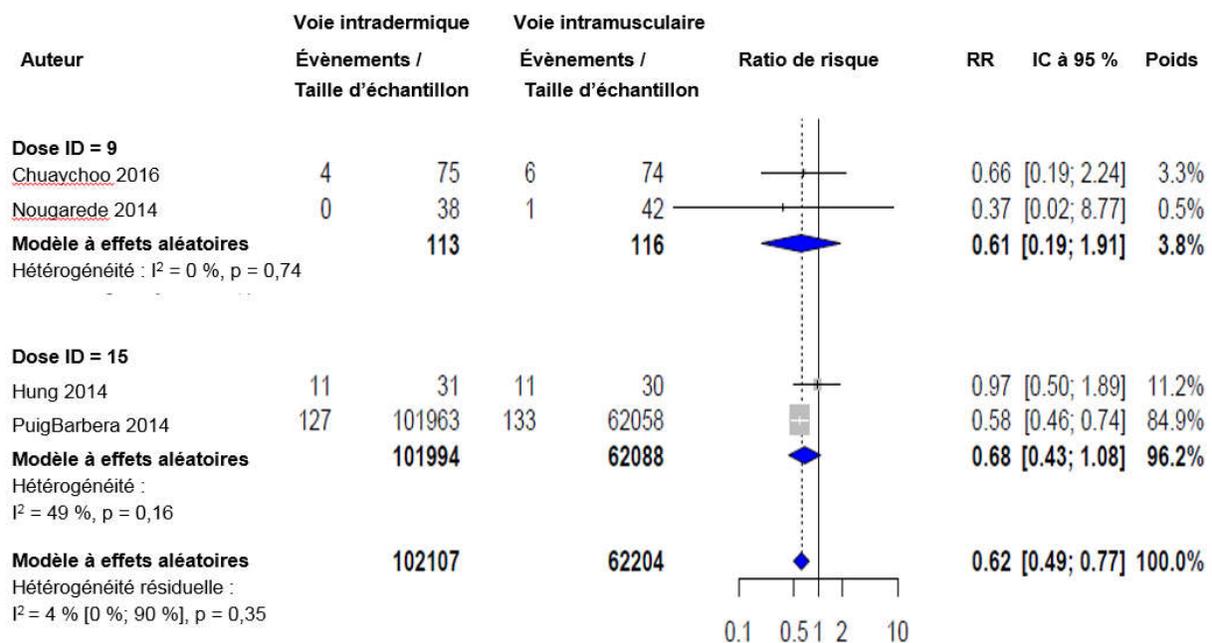
La première étude a été réalisée par Kramer *et al.* (2006), chez une population de travailleurs de la santé adultes, de 18 ans et plus. L'étude faisait état des diagnostics cliniques de syndrome grippal (SG) et de grippe confirmée en laboratoire (type de test non précisé). Les tests en laboratoire ont seulement été effectués pour les personnes ayant reçu un diagnostic clinique de grippe. Cet ECR a observé que 6,8 % (n = 15 de 222) des personnes ayant reçu une demi-dose avaient reçu un diagnostic clinique de SG, par rapport à 3,6 % (n = 8 de 222) des personnes ayant reçu la dose standard de 15 mcg d'HA par souche; toutefois, seul un participant (une personne qui a reçu la dose de 15 mcg d'HA par souche) a contracté une infection grippale confirmée en laboratoire, et cette différence quant au résultat confirmé en laboratoire n'était pas statistiquement significative (risque relatif [RR] : 0,53, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,23 à 1,23)⁽¹³⁾. La deuxième étude d'Engler *et al.* (2008) a évalué l'EP d'une demi-dose par rapport à

une dose complète de vaccin antigrippal dans le contexte de visites médicales pour SG avec infection des voies respiratoires supérieures et inférieures, mais sans confirmation en laboratoire, chez les adultes de 18 à 49 ans (n = 558) et chez ceux de 50 à 64 ans (n = 556), et on n'a observé aucun écart significatif sur le plan statistique dans le risque relatif entre les groupes de vaccin, tant avant qu'après avoir fait l'ajustement selon les facteurs de confusion (18 à 49 ans : RR ajusté, 1,01, IC à 95 %, 0,70 à 1,46; 50 à 64 ans : RR ajusté, 1,07, IC à 95 %, 0,53 à 2,18).

III.1.2 Administration intradermique de doses fractionnées

Deux études ont évalué l'EP de doses fractionnées du vaccin antigrippal (vaccin antigrippal trivalent) administrées par voie ID par rapport à des infections grippales confirmées en laboratoire ou au SG chez les adultes^(15,16). Une méta-analyse de ces deux études⁽⁸⁾ n'a révélé aucune différence significative dans le risque d'infection grippale ou de SG après l'administration par voie ID de 9 mcg d'HA par dose souche de vaccin antigrippal par rapport à l'administration par voie IM de 15 mcg d'HA par dose souche (Figure 1). Il est à noter que la figure ci-dessous décrit également la comparaison d'administration de 15 mcg d'HA par souche, par voies ID et IM. Ces données n'ont pas été utilisées pour éclairer la présente déclaration, puisqu'on ne considérait pas qu'il s'agissait de doses fractionnées.

Figure 1. Rapport de risque d'infection grippale ou de syndrome grippal après l'administration par voie ID par rapport à l'administration par voie IM de 15 mcg d'HA par dose souche*



*Figure tirée du rapport du groupe MAGIC.

III.2 Immunogénicité

Les évaluations sérologiques de la réponse anticorps après le vaccin sont basées sur la moyenne géométrique des titres (MGT) déterminée au moyen d'une épreuve d'inhibition de l'hémagglutination (IH). Les évaluations utilisées par les organismes de réglementation sont le rapport de la MGT, le taux de séroprotection et le taux de séroconversion. La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a publié des définitions pour ces évaluations sérologiques et a défini des critères pour les données sur l'immunogénicité requises pour une autorisation de vaccin antigrippal dans ce pays⁽¹⁷⁾ (Tableau 5). Les corrélats de protection qui ne sont pas basés sur les titres d'anticorps IH n'ont pas été bien établis.

III.2.1 Administration intramusculaire de doses fractionnées

On a relevé dix études publiées qui évaluaient les résultats sur le plan de l'immunogénicité de l'administration IM de doses fractionnées de vaccins antigrippaux^(14, 18 à 26). Ces études étaient toutes des ECR, et considérées comme étant de bonne qualité, selon les critères définis par Harris *et al.* Deux d'entre elles ont été menées chez des adultes entre 18 et 64 ans^(14,18), et une a été menée chez des adultes de 65 ans et plus⁽¹⁹⁾. Les sept autres études ont toutes été menées chez des enfants âgés de 6 à 35 mois⁽²⁰⁻²⁶⁾. Seule une étude chez les adultes et quatre chez les enfants ont évalué la différence statistique d'immunogénicité entre l'administration IM de doses fractionnées et de doses standard de vaccin antigrippal.

Une étude a comparé statistiquement la réponse immunitaire après l'administration IM d'une dose fractionnée (7,5 mcg d'HA par souche) de vaccin antigrippal par rapport à l'administration d'une dose standard chez les adultes⁽¹⁴⁾. Engler *et al.* (2008) ont signalé que les groupes d'étude qui ont reçu une dose fractionnée de 7,5 mcg d'HA par souche avaient des taux de séroconversion et de séroprotection statistiquement plus faibles après la vaccination par rapport aux groupes qui ont reçu la dose complète pour toutes les souches. Les exceptions sont la séroprotection contre la grippe B chez le sous-groupe de 18 à 49 ans ainsi que la séroconversion à la grippe A (H1N1) chez le sous-groupe de 50 à 64 ans, pour lesquels on n'a observé aucune différence significative entre 7,5 mcg d'HA par souche et 15 mcg d'HA par souche.

Quatre études ont évalué statistiquement la différence d'immunogénicité entre une dose complète et une demi-dose de vaccin antigrippal chez les enfants de 6 à 35 mois^(21-23,25). Les résultats de ces études étaient contrastés. Langley *et al.* (2012) n'ont signalé aucune différence significative selon les rapports de la MGT (MGT après une dose complète/MGT après une dose fractionnée) à la suite de la vaccination entre les deux groupes, et Halasa *et al.* (2015) n'ont trouvé aucune différence significative dans la différence absolue de la MGT. Robertson *et al.* (2019) ont rapporté de meilleures MGT dans les groupes qui ont reçu la dose complète par rapport à ceux qui ont reçu la demi-dose de vaccin, selon les rapports de la MGT (la limite inférieure de l'IC à 95 % était supérieure à 1 pour toutes les souches); toutefois, ils ont signalé des différences non significatives dans les taux de séroconversion entre les deux groupes pour toutes les souches à l'exception de la grippe A (H1N1) [différence en séroconversion pour la grippe A(H1N1) : 5,1; IC à 95 % : 0,189 à 10,0]. Pavia-Ruz *et al.* (2013) ont rapporté des résultats contradictoires : le groupe recevant une demi-dose avait des MGT et des taux de séroconversion plus élevés par rapport au groupe ayant reçu la dose complète du vaccin, à l'exception de la grippe B (Yam), où il n'y avait pas de différence significative sur le plan statistique entre les deux groupes en ce qui concerne les taux de séroconversion. Selon une comparaison non statistique, le groupe qui a reçu 7,5 mcg d'HA par souche de Fluarix^{MD} semblait avoir une immunogénicité comparable au

groupe qui a reçu 15 mcg d'HA par souche de Fluarix^{MD} (c.-à-d. les IC à 95 % se chevauchaient considérablement).

D'autres études (une chez les adultes et deux chez les enfants) qui ont évalué différentes doses fractionnées du vaccin antigrippal (3 mcg, 6 mcg, 7,5 mcg et 9 mcg d'HA par souche) ont fait état de l'augmentation des MGT, des taux de séroprotection et des taux de séroconversion pour les différents groupes d'étude, mais ne les ont pas comparés statistiquement. De façon générale, à mesure que la dose de vaccin antigrippal diminuait, la réponse immunogène diminuait aussi^(20,24,26); toutefois, la plupart des doses plus faibles continuaient de répondre aux critères établis de non-infériorité, malgré une réponse réduite par rapport à la dose complète (selon les critères actuels de la FDA ou les anciens critères de l'Agence européenne des médicaments).

III.2.2 Administration intradermique de doses fractionnées

Sur les 30 études recensées dans la revue rapide, 16 d'entre elles, toutes des ECR, ont évalué les résultats sur le plan de l'immunogénicité pour les doses fractionnées de vaccin antigrippal administrées par voie ID^(15,16,19,27-39).

Une méta-analyse⁽⁸⁾ n'a révélé aucune différence notable du taux de séroconversion pour les groupes d'étude qui ont reçu des doses fractionnées (3 mcg, 6 mcg, 7,5 mcg ou 9 mcg d'HA par souche) par voie ID par rapport à ceux qui ont reçu 15 mcg d'HA par dose souche par voie IM contre la grippe A(H1N1), la grippe A(H3N2) ou la grippe B (Tableau 1).

Une méta-analyse a également été effectuée pour déterminer les taux de séroprotection par rapport à une quantité complète de 15 mcg d'HA par souche par dose IM; cette étude n'a pas observé de différence significative dans les taux de séroprotection contre la grippe A(H1N1), la grippe A(H3N2) ou la grippe B pour les groupes qui avaient reçu des doses de 3 mcg d'HA par souche; 7,5 mcg d'HA par souche, ou 9 mcg d'HA par souche (Tableau 1) du vaccin antigrippal par voie ID. Toutefois, les taux de séroprotection étaient considérablement plus faibles pour ceux qui avaient reçu une dose de 6 mcg d'HA par souche contre la grippe A(H1N1) (rapport de risque [RR] : 0,93; IC à 95 % : 0,88 à 0,99) et contre la grippe B (RR : 0,92; IC à 95 % : 0,86 à 0,98) par rapport à une dose complète administrée par voie IM.

Une sous-analyse plus approfondie a été effectuée par l'équipe MAGIC du RIEM pour évaluer l'immunogénicité chez les adultes de 60 ans et plus. La seule dose fractionnée administrée par voie ID évaluée par les études qui avaient des données suffisantes pour l'inclusion dans la sous-analyse était de 9 mcg d'HA par dose souche^(19,29,30). Comme pour les résultats globaux, il n'y avait pas de différence significative dans les taux de séroconversion ou de séroprotection entre les adultes plus âgés qui avaient reçu la dose fractionnée de 9 mcg d'HA par souche administrée par voie ID par rapport à ceux qui avaient reçu la dose complète de 15 mcg d'HA par souche administrée par voie IM (Tableau 2).

Tableau 1. Rapports de risque des taux de séroconversion et de séroprotection pour l'administration par voie ID par rapport à une dose standard administrée par voie IM**

	Dose administrée par voie ID p/r 15 mcg, par voie IM	Nombre d'études	Rapport de risque (IC à 95 %)	I ²
Séroconversion contre H1N1	3 mcg	2	1,77 [0,43 à 7,28]	82,6
	6 mcg	3	1,00 [0,78 à 1,28]	87,7
	7,5 mcg	3	1,01 [0,80 à 1,28]	0
	9 mcg	10	1,02 [0,93 à 1,12]	59
Séroconversion contre H3N2	3 mcg	2	1,14 [0,56 à 2,31]	81,3
	6 mcg	3	0,98 [0,97 à 1,00]	0
	7,5 mcg	3	0,92 [0,63 à 1,33]	63,8
	9 mcg	11	1,01 [0,95 à 1,06]	38
Séroconversion contre la souche B	3 mcg	2	1,46 [0,67 à 1,99]	53,5
	6 mcg	3	0,95 [0,68 à 1,32]	88,3
	7,5 mcg	3	1,21 [0,79 à 1,85]	43,9
	9 mcg	11	0,95 [0,84 à 1,08]	57,1
Séroprotection contre H1N1	3 mcg	3	1,00 [0,78 à 1,28]	87,7
	6 mcg	3	0,93 [0,88 à 0,99]	37,5
	7,5 mcg	3	1,07 [1,01 à 1,12]	0
	9 mcg	12	1,00 [0,98 à 1,03]	33
Séroprotection contre H3N2	3 mcg	3	0,98 [0,97 à 1,00]	0
	6 mcg	3	1,00 [0,99 à 1,01]	0
	7,5 mcg	3	1,01 [0,96 à 1,06]	36,6
	9 mcg	12	1,00 [0,99 à 1,00]	0
Séroprotection contre la souche B	3 mcg	3	0,95 [0,68 à 1,32]	88,3
	6 mcg	3	0,92 [0,86 à 0,98]	0
	7,5 mcg	3	1,13 [0,78 à 1,66]	58,2
	9 mcg	12	0,99 [0,95 à 1,03]	50

	Résultat considérablement plus élevé lors de l'administration par voie ID
	Aucune différence significative dans les résultats entre l'administration par voies ID et IM
	Résultat considérablement plus faible lors de l'administration par voie ID

**Figure tirée du rapport du groupe MAGIC, avec quelques modifications.

Tableau 2. Rapports de risque des taux de séroconversion et de séroprotection pour l'administration ID par rapport à une dose standard administrée par voie IM chez les adultes de 60 ans et plus**

	Dose administrée par voie ID p/r 15 mcg, par voie IM	Nombre d'études regroupées	Rapport de risque (IC à 95 %)	I ²
Séroconversion contre H1N1	9 mcg	2	1,01 [0,58 à 1,77]	87
Séroconversion contre H3N2	9 mcg	2	1,02 [0,83 à 1,25]	0
Séroconversion contre la grippe B	9 mcg	2	1,00 [0,60 à 1,67]	0
Séroprotection contre H1N1	9 mcg	4	0,98 [0,88 à 1,09]	24,1
Séroprotection contre H3N2	9 mcg	4	1,03 [0,94 à 1,12]	0
Séroprotection contre la grippe B	9 mcg	4	0,95 [0,71 à 1,27]	0

	Résultat considérablement plus élevé lors de l'administration par voie ID
	Aucune différence significative dans les résultats entre l'administration par voies ID et IM
	Résultat considérablement plus faible lors de l'administration par voie ID

**Figure tirée du rapport du groupe MAGIC, avec quelques modifications.

III.3 Innocuité

III.3.1 Évènements indésirables après administration par voie IM

Enfants

La revue rapide a recensé neuf études qui évaluaient les résultats relatifs à l'innocuité (ÉI localisés, systémiques et graves) de doses fractionnées du vaccin antigrippal administrées par voie IM (VII3 : cinq études, VII4 : trois études, VII3 et VII4 : une étude) chez les nourrissons et les tout-petits âgés de 6 à 36 mois⁽²⁰⁻²⁶⁾. Les enfants qui ont reçu une ou deux demi-doses (7,5 mcg d'HA par souche) du vaccin antigrippal (selon qu'ils avaient déjà reçu ou non un vaccin antigrippal) ont généralement démontré des taux semblables de réactogénicité et d'ÉI par rapport à ceux qui ont reçu une ou deux doses standard. Dans certains cas, les ÉI semblaient être légèrement plus fréquents avec la dose complète du vaccin antigrippal par rapport à la demi-dose; toutefois, il n'y avait pas de tendance constante.

Adultes

Trois études ont été recensées dans la revue rapide qui a évalué l'innocuité de doses fractionnées du vaccin antigrippal administrées par voie IM chez les adultes : deux d'entre elles portaient sur des adultes de 18 à 64 ans (18 à 49 ans, et 18 à 65 ans)^(14, 18) et une étude comprenait des adultes plus âgés (plus de 65 ans)⁽¹⁹⁾. Belshe *et al.* (2008) n'ont signalé aucune différence dans la fréquence des ÉI entre les différents groupes d'étude (doses évaluées : 3 mcg, 6 mcg, 9 mcg et 15 mcg d'HA par souche)⁽¹⁸⁾. L'autre étude, réalisée par Engler *et al.* (2008), qui a évalué l'innocuité chez les adultes de moins de 65 ans a également déterminé qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la fréquence des ÉI après ajustement pour inclure uniquement les niveaux de douleur cliniquement significatifs (≥ 3 sur 5 sur une échelle visuelle analogue)⁽¹⁴⁾. L'étude menée chez les adultes plus âgés n'a révélé aucune différence significative dans la proportion d'individus qui ont subi des ÉI ou dans la gravité des ÉI entre le groupe qui a reçu la dose fractionnée (9 mcg d'HA par souche) et le groupe qui a reçu la dose complète standard⁽¹⁹⁾.

III.3.2 Évènements indésirables associés à l'administration par voie ID

Vingt-quatre études qui évaluaient l'innocuité de l'administration du vaccin antigrippal par voie ID ont été relevées, et ont pu être incluses dans une méta-analyse effectuée par l'équipe MAGIC du RIEM^(15, 16, 19, 27-31, 33-37, 39-49). Les études relevées comprenaient différentes doses fractionnées (3 mcg, 6 mcg, 9 mcg d'HA par souche), ainsi que des doses complètes non fractionnées (c.-à-d. 15 mcg d'HA par souche) du vaccin antigrippal administré par voie ID. Comme l'administration de vaccin antigrippal par voie ID n'est pas autorisée au Canada, on manque de données non seulement pour les doses fractionnées administrées par voie ID, mais aussi pour les doses complètes. Comme l'innocuité de l'administration d'une dose complète de vaccin antigrippal par voie ID est probablement comparable à celle des doses fractionnées, les données probantes concernant l'innocuité d'une dose complète non fractionnée ont également été prises en compte pour améliorer la base de données probantes pour ce résultat.

Dans l'ensemble, le risque d'ecchymose, d'érythème, de prurit et d'enflure au site d'injection après la vaccination était considérablement plus élevé après l'administration de vaccin antigrippal par voie ID, par rapport à l'administration par voie IM. Toutefois, le risque de douleur au site d'injection n'était pas considérablement différent pour l'administration par voie ID de 6 mcg, de 9 mcg et de 15 mcg d'HA par souche, par rapport à l'administration par voie IM de 15 mcg par

souche; par ailleurs, le risque de douleur après l'administration par voie ID de 3 mcg d'HA par dose souche était considérablement plus faible (Tableau 3). Contrairement aux ÉI localisés, il n'y avait généralement pas de différence significative dans le risque d'effets systémiques après l'administration du vaccin antigrippal par voie ID par rapport à l'administration par voie IM, à l'exception des frissons et de la fièvre, dont la fréquence était plus élevée lors de l'administration par voie ID, mais seulement à la dose de 9 mcg par souche, et non aux doses plus faibles ou plus élevées (Tableau 4).

Tableau 3. Risques d'évènements indésirables localisés lors de l'administration par voie ID par rapport à l'administration par voie IM**

	Dose administrée par voie ID p/r 15 mcg, par IM	Nombre d'études regroupées	Rapport de risque [IC à 95 %]	I ²
Ecchymose	9 mcg	7	1,67 [1,12 à 2,48]	55
	15 mcg	9	1,06 [0,73 à 1,57]	0
Érythème	3 mcg	3	9,62 [1,07 à 86,56]	97,2
	6 mcg	2	23,79 [14,42 à 39,23]	0
	9 mcg	14	4,56 [3,05 à 6,82]	93,9
	15 mcg	16	3,68 [3,19 à 4,25]	8,8
Induration	9 mcg	5	3,27 [1,65 à 6,46]	95,4
	15 mcg	9	2,98 [2,32 à 3,84]	42,6
Douleur	3 mcg	4	0,34 [0,20 à 0,56]	21,9
	6 mcg	2	0,98 [0,38 à 2,49]	68,3
	9 mcg	12	0,95 [0,86 à 1,05]	34,4
	15 mcg	16	0,94 [0,72 à 1,21]	61,3
Prurit	6 mcg	2	15,22 [4,77 à 48,54]	0
	9 mcg	9	4,24 [3,16 à 5,70]	56,2
	15 mcg	6	4,01 [3,13 à 5,15]	0
Enflure	3 mcg	2	20,16 [4,68 à 86,82]	51,3
	9 mcg	13	5,23 [3,58 à 7,62]	84,4
	15 mcg	12	3,47 [2,21 à 5,45]	71,9

	ÉI considérablement plus faibles lors de l'administration par voie ID
	Aucune différence significative entre l'administration par voies ID et IM
	ÉI considérablement plus élevés lors de l'administration par voie ID

**Figure tirée du rapport du groupe MAGIC, avec quelques modifications.

Tableau 4. Risques d'évènements indésirables systémiques lors de l'administration par voie ID par rapport à l'administration par voie IM**

	Dose administrée par voie ID p/r 15 mcg, par voie IM	Nombre d'études regroupées	Rapport de risque (IC à 95 %)	I ²
Arthralgie	15 mcg	3	1,17 [0,39 à 3,53]	22,7
Frissons et tremblements	9 mcg	7	1,24 [1,03 à 1,50]	0
	15 mcg	10	1,08 [0,78 à 1,51]	0
Fièvre	6 mcg	2	0,54 [0,17 à 1,71]	34,5
	9 mcg	11	1,36 [1,03 à 1,80]	0
	15 mcg	13	0,89 [0,59 à 1,34]	0
Maux de tête	3 mcg	2	1,09 [0,86 à 1,37]	0
	6 mcg	2	0,83 [0,39 à 1,78]	68
	9 mcg	13	1,03 [0,96 à 1,11]	0
	15 mcg	9	1,16 [0,94 à 1,45]	0
Malaise	9 mcg	7	1,05 [0,94 à 1,20]	7,1
	15 mcg	14	0,97 [0,78 à 1,22]	0
Myalgie	9 mcg	12	1,24 [0,93 à 1,65]	74,8
	15 mcg	9	0,84 [0,63 à 1,12]	29,4
Nausées	9 mcg	3	0,93 [0,37 à 2,31]	0
	15 mcg	2	1,05 [0,33 à 3,33]	0

	ÉI considérablement plus faibles lors de l'administration par voie ID
	Aucune différence significative entre l'administration par voies ID et IM
	ÉI considérablement plus élevés lors de l'administration par voie ID

**Figure tirée du rapport du groupe MAGIC, avec quelques modifications.

IV. FAISABILITÉ

Une évaluation des facteurs d'ÉÉFA des stratégies de fractionnement des doses du vaccin antigrippal a été effectuée selon la méthodologie du CCNI établie⁽¹⁰⁾. Notamment, l'évaluation des facteurs de faisabilité a relevé plusieurs problèmes importants qui méritent d'être abordés plus en profondeur dans cette déclaration.

Logistique des stratégies de fractionnement des doses

Les deux stratégies de fractionnement des doses (voies IM et ID) évaluées dans la présente déclaration exigeraient d'utiliser un vaccin antigrippal qui a été fourni dans le format voulu, et à une concentration d'antigène autorisée au Canada. Par conséquent, pour administrer une dose fractionnée, il faudrait donner une quantité inférieure de vaccin pour atteindre la dose plus faible voulue, ce qui est seulement possible lorsque le vaccin antigrippal a été fourni en fioles multidoses (FMD), et non dans des seringues préremplies. Une proportion importante des vaccins antigrippaux achetés pour les programmes publics sont en FMD; toutefois, la répartition de FMD du vaccin antigrippal n'est pas nécessairement égale dans toutes les administrations, et varie selon les provinces/territoires et leurs commandes de vaccins. Lorsque le vaccin a déjà été commandé pour une saison donnée, il n'est généralement pas possible de changer l'approvisionnement à un format en FMD en milieu de saison.

Si on utilise des doses standard, les FMD contiennent 5 mL de solution vaccinale, ce qui est suffisant pour vacciner 10 personnes. Le volume de vaccin pour certaines doses fractionnées (p. ex., 9 mcg d'HA par souche correspond à 0,3 mL) ne se diviserait pas de manière égale à partir de fioles de 5 mL. Ainsi, utiliser des doses fractionnées qui ne se divisent pas également en 5 mL pourrait mener à un gaspillage de vaccins, ce qui ne permettrait pas de tirer pleinement avantage de la mise en place de doses fractionnées dans une stratégie d'économie des doses. Une demi-dose de vaccin antigrippal (7,5 mcg d'HA par souche) est probablement la dose fractionnée la plus réalisable pour les programmes de vaccins antigrippaux, peu importe la voie d'administration, car cette dose permettrait l'utilisation complète de la fiole sans gaspillage.

L'administration d'un vaccin par voie ID nécessite un calibre d'aiguille différent de celle par voie IM. Il est peu probable que la plupart des établissements de vaccination qui offrent le vaccin antigrippal aient un nombre suffisant d'aiguilles pour vacciner les personnes par voie ID dans le programme de vaccins antigrippaux saisonniers. Selon la seringue utilisée, différents volumes pourraient être indiqués plus clairement (p. ex., 0,5 mL, 0,25 mL). Il pourrait donc être plus difficile dans un contexte de vaccination de mesurer exactement les doses fractionnées si le volume de vaccin voulu n'est pas indiqué aussi clairement sur la seringue, ce qui mènerait à une variation de la quantité de vaccin administré.

Administration intradermique du vaccin antigrippal

D'autres problèmes de mise en œuvre existent par rapport à l'administration de doses fractionnées par voie ID, en plus des considérations d'ordre logistique ci-dessus.

Il faut certaines compétences pour administrer le vaccin correctement par voie ID. Au Canada, on autorise seulement l'administration des vaccins antigrippaux par voie IM, ou par vaporisateur nasal dans le cas du VVAI. Par conséquent, de nombreux vaccinateurs contre la grippe pourraient ne pas connaître la technique nécessaire pour l'administration par voie ID. L'inexpérience pourrait entraîner des erreurs d'administration de vaccins ou un gaspillage de produits vaccinaux. L'administration par voie ID nécessite également la création d'une papule ortiée ID, ce qui peut être plus difficile à effectuer chez les personnes âgées, et peut donc ralentir le processus d'immunisation. Comme il est illustré à la Section III.4.2, l'administration par voie ID est également associée à une augmentation importante des ÉI localisés à l'échelle de presque tous les niveaux de doses fractionnées, ce qui réduirait la prise du vaccin. L'administration par voie ID à l'aide d'une aiguille et d'une seringue pourrait également nécessiter deux ou plusieurs injections pour administrer la dose complète, ce qui aggraverait encore plus les problèmes liés à l'administration par voie ID. L'utilisation d'un injecteur sans aiguille a été autorisée au Canada pour les injections ID⁽⁵⁰⁾. Le CCNI examine activement les données probantes sur l'utilisation de cet instrument pour déterminer si ce dernier pourrait être utilisé comme méthode de recharge pour l'administration du vaccin par voie ID. Des nouvelles technologies pour l'injection ID, comme l'injecteur sans aiguille, pourraient également être une option facilitant l'administration de doses par voie ID à l'avenir, mais elles ne sont pas encore largement disponibles dans le contexte canadien.

Comme les doses fractionnées de vaccin antigrippal sont considérées comme étant des utilisations non indiquées pour tous les âges, il faudrait avoir une discussion avec le patient et rajouter de l'information au formulaire de consentement à la vaccination. Enfin, étant donné que l'administration par voie ID n'est pas autorisée pour le vaccin antigrippal, de nombreux registres d'immunisation et systèmes de surveillance n'ont pas actuellement la capacité de la saisir comme voie d'administration; il faudrait donc y apporter des changements avant de pouvoir efficacement mettre en œuvre l'administration du vaccin antigrippal par voie ID. Cette option devrait être ajoutée à ces niveaux avant la mise en œuvre de l'administration par voie ID pour garantir la capacité d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'administration d'un vaccin antigrippal par cette voie.

V. RECOMMANDATIONS

La section suivante présente les recommandations formulées par le CCNI concernant les stratégies potentielles de fractionnement des doses du vaccin antigrippal. Des renseignements supplémentaires sur la force des recommandations du CCNI et la catégorisation des données probantes sont inclus dans le Tableau 6.

Les recommandations suivantes doivent être prises en considération dans des situations de pénurie de vaccins antigrippaux, lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir des doses supplémentaires de vaccin. Les politiques relatives aux stratégies de fractionnement des doses doivent être mises en œuvre au niveau du gouvernement provincial/territorial, et le processus de vaccination, leur être conforme plutôt qu'être à la merci des préférences de chacun. Toutes les recommandations doivent être considérées dans le contexte d'une situation de pénurie donnée. L'importance de la pénurie et ses répercussions potentielles devront être évaluées avant de décider du meilleur plan d'action.

V.1 Processus décisionnel à l'échelle des programmes de santé publique

1. En cas d'une pénurie importante de vaccins antigrippaux au niveau de la population, le CCNI recommande de continuer d'administrer des doses complètes du vaccin antigrippal, mais d'accorder la priorité aux personnes considérées comme étant à haut risque* de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, et aux personnes susceptibles de leur transmettre la grippe (Forte recommandation du CCNI).

- Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes acceptables pour recommander l'utilisation d'une dose complète de vaccin antigrippal (15 mcg ou 60 mcg d'HA par souche, selon le produit vaccinal) par rapport à une dose fractionnée pour les personnes présentant un haut risque de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, et pour les personnes susceptibles de leur transmettre la grippe (données probantes de catégorie B).

*Une liste complète des personnes considérées comme présentant un haut risque de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, et de celles qui pourraient leur transmettre la grippe se trouve dans la déclaration annuelle du CCNI sur la vaccination antigrippale (voir la Liste 1 de la déclaration).

Sommaire des données probantes et justification

- Le vaccin antigrippal s'est déjà avéré efficace pour prévenir la morbidité et la mortalité chez les personnes présentant un haut risque de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe.
- Comme un grand nombre des personnes présentant un haut risque lié à la grippe (p. ex., personnes âgées ou personnes immunodéprimées) sont déjà susceptibles à une plus faible réponse au vaccin antigrippal (en raison de l'immunosénescence chez les adultes plus âgés ou d'autres affections qui affaiblissent la fonction immunitaire), il est important de s'assurer que ce groupe continue de recevoir la dose complète du vaccin antigrippal.

- Bien qu'il existe des données limitées sur l'utilisation de doses fractionnées par voie ID chez les adultes de 65 ans et plus, y compris chez ceux ayant des maladies chroniques, il n'existe pas de données concernant l'utilisation de doses fractionnées chez d'autres groupes d'adultes à haut risque.
- Il y a des données sur l'EP, l'ER et l'immunogénicité quant au fractionnement de doses des produits de vaccination antigrippale actuellement disponibles, mais dans l'ensemble, elles sont insuffisantes pour démontrer que les doses fractionnées administrées par voie IM ou ID sont efficaces chez les personnes en santé. La majorité des données probantes relevées sur les doses fractionnées proviennent d'études menées chez des personnes en santé, particulièrement chez des nourrissons et des jeunes enfants, sans maladies chroniques sous-jacentes.

2. Le CCNI déconseille l'utilisation de doses fractionnées de vaccin antigrippal, peu importe la population (recommandation facultative du CCNI).

- Le CCNI conclut qu'il n'y a pas suffisamment de données probantes en ce moment pour recommander l'utilisation de doses fractionnées de vaccin antigrippal administrées par voie IM (données probantes de catégorie I).
- Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes acceptables démontrant que les doses fractionnées de vaccin antigrippal administrées par voie ID confèrent une réponse immunitaire suffisante, mais cette voie d'administration n'est pas possible pour le moment (données probantes de catégorie B).

Sommaire des données probantes et justification

- Il y a des données sur l'EP, l'ER et l'immunogénicité quant au fractionnement de doses des produits de vaccination antigrippale actuellement disponibles, mais dans l'ensemble, elles sont insuffisantes pour démontrer que les doses fractionnées du vaccin antigrippal administrées par voie IM sont efficaces chez les personnes en santé. La majorité des données probantes relevées sur les doses fractionnées proviennent d'études menées chez des personnes en santé, principalement chez des nourrissons et des jeunes enfants, sans maladies chroniques sous-jacentes.
- L'administration du vaccin antigrippal par voie ID pourrait être plus efficace aux plus faibles doses que l'administration par voie IM, et il serait raisonnable de la recommander à la lumière des données sur l'EP, l'ER, l'immunogénicité et l'innocuité. Toutefois, des changements importants au niveau des systèmes sont nécessaires pour régler les difficultés de faisabilité associées à cette voie d'administration avant qu'on puisse l'envisager à grande échelle.
- En ce qui concerne l'innocuité des doses fractionnées des vaccins antigrippaux, il existe des données probantes acceptables démontrant que les doses fractionnées de vaccin antigrippal administrées par voie ID ou IM ne donnent pas lieu à de grandes différences par rapport à la dose complète quant aux ÉI graves après la vaccination antigrippale. Par contre, il y aura probablement un plus grand nombre de personnes subissant des ÉI localisés.
- On ne peut pas se servir de seringues préremplies pour administrer des doses fractionnées par voie IM ou ID.

- L'administration d'un vaccin par seringue et aiguille nécessite un calibre d'aiguille différent de l'administration par voie IM. Par conséquent, les établissements de vaccination qui offrent le vaccin antigrippal n'ont pas nécessairement un nombre suffisant d'aiguilles pour administrer le vaccin antigrippal saisonnier par voie ID, à moins de s'y être préparés.
- Beaucoup de formation serait nécessaire pour garantir que les vaccinateurs aient le matériel nécessaire pour offrir la vaccination antigrippale par voie ID, et qu'ils se sentent à l'aise de l'administrer. Sans formation, il est possible qu'un plus grand nombre d'erreurs d'administration de vaccin surviennent avec l'administration par voie ID.
- Ce ne sont pas tous les vaccinateurs qui sont autorisés à administrer un vaccin par voie ID. Le nombre de vaccinateurs en mesure de fournir une telle vaccination variera selon les provinces/territoires.

TABLEAUX

Tableau 5. Définitions de tests sérologiques et seuils de protection précisés par la FDA ⁽¹⁹⁾

Test sérologique	Définition	Seuil
Rapport de la MGT	Comparaison du rapport de la MGT après la réception d'un vaccin homologué et le rapport de la MGT après la réception d'un nouveau vaccin.	Non-infériorité : La limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour le rapport de la MGT ne devrait pas dépasser 1,5.
Séroprotection	Proportion des sujets chez lesquels le titre d'IH est $\geq 1:40$ après la vaccination	Contrôle par placebo : La limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le pourcentage des sujets obtenant la séroprotection doit atteindre ou dépasser 70 % (pour les adultes de < 65 ans et les enfants) ou 60 % (pour les adultes de ≥ 65 ans)
Séroconversion	Proportion de sujets dont le titre d'IH est passé de $\leq 1:10$ avant la vaccination à $\geq 1:40$ après la vaccination, ou dont le titre d'IH a augmenté par un facteur d'au moins quatre.	Non-infériorité : La limite supérieure de l'IC bilatéral à 95 % de la différence entre les taux de séroconversion (taux du vaccin homologué – taux du nouveau vaccin) ne devrait pas dépasser 10 points de pourcentage. Contrôle par placebo : La limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le pourcentage des sujets obtenant la séroprotection doit atteindre ou dépasser 40 % (pour les adultes de < 65 ans et les enfants) ou 30 % (pour les adultes de ≥ 65 ans)

Abréviations : IC, intervalle de confiance; IH, inhibition de l'hémagglutination; MGT, moyenne géométrique des titres..

Tableau 6. Recommandations du CCNI : Force de la recommandation et catégorie des données probantes

FORCE DE LA RECOMMANDATION DU CCNI	CATÉGORIE DES DONNÉES PROBANTES
<i>D'après les facteurs ne se limitant pas à la force des données probantes (p. ex. besoin en matière de santé publique)</i>	<i>D'après l'évaluation de l'ensemble des données probantes</i>
<p>Forte « devrait/ne devrait pas être réalisée »</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Les avantages connus/attendus l'emportent sur les inconvénients connus/attendus (« devrait ») OU les inconvénients connus/attendus l'emportent sur les avantages connus/attendus (« ne devrait pas ») ➤ Conséquence : Une recommandation forte s'applique à la plupart des populations/personnes et doit être suivie à moins qu'il n'existe une justification claire et convaincante d'utiliser une autre approche. 	A – <i>Données probantes suffisantes</i> pour recommander l'immunisation
	B – <i>Données probantes acceptables</i> pour recommander l'immunisation
	C – <i>Données probantes contradictoires</i> ; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision
	D – <i>Données probantes acceptables</i> pour déconseiller l'immunisation
	E – <i>Données probantes suffisantes</i> pour déconseiller l'immunisation
	I – <i>Données probantes insuffisantes</i> (en quantité ou en qualité); cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision
<p>Facultative « peut être envisagée »</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Les avantages connus/attendus sont à peu près équivalents aux inconvénients connus/attendus OU les données probantes n'indiquent pas avec certitude les avantages et les inconvénients ➤ Implication : Une recommandation discrétionnaire peut être envisagée pour certaines populations/personnes dans certaines circonstances. D'autres approches peuvent être acceptables. 	A – <i>Données probantes suffisantes</i> pour recommander l'immunisation
	B – <i>Données probantes acceptables</i> pour recommander l'immunisation
	C – <i>Données probantes contradictoires</i> ; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision
	D – <i>Données probantes acceptables</i> pour déconseiller l'immunisation
	E – <i>Données probantes suffisantes</i> pour déconseiller l'immunisation
	I – <i>Données probantes insuffisantes</i> (en quantité ou en qualité); cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision

Tableau 7. Classement des études individuelles : Niveaux de données probantes selon la méthodologie de recherche

Niveau	Description
I	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais contrôlés randomisés.
II-1	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais contrôlés sans randomisation.
II-2	Données probantes obtenues dans le cadre d'études analytiques de cohortes ou cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche utilisant des indicateurs cliniques de résultats de l'efficacité potentielle du vaccin.
II-3	Données probantes obtenues à partir de plusieurs séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires obtenus dans un contexte non contrôlé (comme les résultats de l'introduction de la pénicilline dans les années 1940) pourraient aussi être considérés comme faisant partie de ce type de données probantes.
III	Opinions d'autorités respectées fondées sur des expériences cliniques, études descriptives et rapports de cas ou rapports de comités d'experts.

Tableau 8. Classement des études individuelles : Cote de qualité (validité interne) des données probantes

Cote de qualité	Description
Bonne	Une étude (y compris les méta-analyses ou les examens systématiques) qui répond bien à tous les critères relatifs à la méthodologie*.
Passable	Une étude (y compris 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 méthodologie, mais ne comportant aucune « lacune fatale » connue.
Mauvaise	Étude (y compris les méta-analyses ou les examens systématiques) ayant au moins une « lacune fatale » propre à la méthodologie* ou une accumulation de lacunes moins importantes ne permettant pas de formuler des recommandations à partir des résultats de l'étude.

*Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D. « Current methods of the US Preventive Services Task Force: A review of the process ». Am J Prev Med. 2001;20(3):21-35.⁽¹⁰⁾

Tableau 9. Résumé des données probantes sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle comparatives des doses fractionnées par rapport aux doses complètes de vaccin antigrippal administrées par voies IM et ID

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ							
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité						
Intramusculaire												
Kramer JS, Durham C, Schroeder T, Garrelts JC. <i>Effectiveness of half-dose versus full-dose influenza vaccine in health care workers.</i> American journal of health-system pharmacy. 1 nov. 2006 ;63(21):2111-5.	VII3 (Fluzone) Doses : 7,5 mcg 15 mcg	ECR É.-U. Un site Saison grippale 2004-2005 Aucun financement déclaré	Adultes en santé ≥18 ans Groupe recevant 7,5 mcg : n = 222 Groupe recevant 15 mcg : n = 222	Les participants à l'étude autodéclaraient leur grippe diagnostiquée par un médecin aux chercheurs de l'étude, qui tentaient ensuite d'obtenir une confirmation en laboratoire du diagnostic du médecin. Il n'y avait aucune différence entre le groupe recevant la dose complète (15 mcg) et celui recevant la demi-dose (7,5 mcg) en ce qui concernait le diagnostic clinique de la grippe (4 % p/r à 7 %; p = 0,198; risque relatif (RR) = 0,53 [IC à 95 % : 0,23 à 1,23]). Des participants ayant un diagnostic clinique de grippe, aucun de ceux à avoir reçu la dose de 7,5 mcg n'avait une grippe confirmée en laboratoire, et un de ceux à avoir reçu la dose de 15 mcg avait une grippe confirmée en laboratoire (13 %).	I	Bonne						
Engler RJ, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang CY, Cox NJ, Klimov A, Keitel WA, Nichol KL, Carr WW, Treanor JJ. <i>Half-vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses.</i> Archives of internal medicine. 2008 Dec 8;168(22):2405-14.	VII3 (Fluzone) Doses : 7,5 mcg 15 mcg	ECR É.-U. multicentrique Saison grippale 2004-2005 Cette étude a été appuyée par l'Office of the Army Surgeon General en collaboration	Adultes en santé de 18 à 64 ans Sous-groupe de 18 à 49 ans : Âge moyen : 42,3 44,3 % de femmes Groupe recevant 7,5 mcg : n = 284 Groupe recevant 15 mcg : n = 274	Risque relatif d'une ou de plusieurs visites médicales pour un syndrome grippal (SG) avec infection des voies respiratoires supérieures ou inférieures : <table border="1" data-bbox="1081 1091 1711 1188"> <thead> <tr> <th>Groupe d'âge</th> <th>Risque relatif (IC à 95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>18 à 49</td> <td>1,01 (0,70 à 1,46)</td> </tr> <tr> <td>50 à 64</td> <td>1,07 (0,53 à 2,18)</td> </tr> </tbody> </table>	Groupe d'âge	Risque relatif (IC à 95 %)	18 à 49	1,01 (0,70 à 1,46)	50 à 64	1,07 (0,53 à 2,18)	I	Bonne
Groupe d'âge	Risque relatif (IC à 95 %)											
18 à 49	1,01 (0,70 à 1,46)											
50 à 64	1,07 (0,53 à 2,18)											

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité
		avec le Walter Reed Army Medical Center and Healthcare System; le North Atlantic Regional Medical Command; l'US Army Medical Research and Materiel Command; le NIAID; le NIH et le CDC des États-Unis (É.-U.).	Sous-groupe de 50 à 64 ans : Âge moyen : 55,6 42,6 % de femmes Groupe recevant 7,5 mcg : n = 276 Groupe recevant 15 mcg : n = 280			
Intradermique						
Oluwaseun Egunsola, John Taplin, Liza Mastikhina, Joyce Li, Diane Lorenzetti, Laura E. Dowsett, Tom Noseworthy, Fiona Clement. Intradermal versus intramuscular administration of influenza vaccination. University of Calgary, Health Technology Assessment Unit. Produit pour l'équipe	Vaccin antigrippal saisonnier inactivé	Revue rapide et méta-analyse Modèle à effets aléatoires Inclus : Essais contrôlés randomisés (ECR), essais contrôlés non randomisés, études d'observation	Nombre de participants (ECR) : 13 759 Nombre de participants (observation) : 164 021 Plage d'âge : Tous les âges Sous-analyse : 60 ans et plus	Résultats primaires : La méta-analyse comprenait un total de deux ECR (aucune étude d'observation) sur l'efficacité réelle (ER) d'une dose fractionnée de 9 mcg d'HA de souche d'un vaccin antigrippal administrée par voie ID. Voir la dose par voie ID = 9 portions de la Figure 1 de la présente déclaration pour connaître les résultats sur l'ER d'une dose de 9 mcg d'HA par souche administrée par voie ID chez les adultes contre l'infection grippale et le SG. Les estimations de l'ER contre l'infection grippale et le SG étaient combinées dans cette analyse.	Méta-analyse	S.O.

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité
MAGIC du RIEM. 21 juillet 2020.		Financement : Instituts de recherche en santé du Canada, RIEM				

Abréviations : ECR, essai contrôlé randomisé; ER, efficacité réelle; IC, intervalle de confiance; RIEM, Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments; SG, syndrome grippal; S.O., sans objet; VII3, vaccin trivalent inactivé contre l'influenza;

Tableau 10. Résumé des données probantes sur l'immunogénicité comparative des doses fractionnées par rapport aux doses complètes du vaccin antigrippal administrées par voie IM et ID

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ																			
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité																		
Intramusculaire																								
Belshe RB, Newman FK, Wilkins K, Graham IL, Babusis E, Ewell M, Frey SE. <i>Comparative immunogenicity of trivalent influenza vaccine administered by intradermal or intramuscular route in healthy adults. Vaccine.</i> 17 sep. 2007 ;25(37-38):6755-63.	VII3 (Fluzone) Doses : 3 mcg 6 mcg 9 mcg 15 mcg	ECR É.-U. Un site Saison grippale 2006- 2007 Financement fourni par N01-AI-25464	Adultes en santé de 18 à 49 ans Âge moyen : 30 68 % de femmes Groupe de 3 mcg : n = 29 Groupe de 6 mcg : n = 30 9 mcg : n = 32	Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion 28 jours après le vaccin	I	Bonne																		
				<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="4">Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion (IC à 95 %)</th> </tr> <tr> <th>3 mcg</th> <th>6 mcg</th> <th>9 mcg</th> <th>15 mcg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>62,1 (42,3 à 79,3)</td> <td>60,0 (40,6 à 77,3)</td> <td>66,7 (47,2 à 82,7)</td> <td>67,7 (48,6 à 83,3)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>58,6 (38,9 à 76,5)</td> <td>60,0 (40,6 à 77,3)</td> <td>90,0 (73,5 à 97,9)</td> <td>93,5 (78,6 à 99,2)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>51,7 (32,5 à 70,6)</td> <td>70,0 (50,6 à 85,3)</td> <td>66,7 (47,2 à 82,7)</td> <td>67,7 (48,6 à 83,3)</td> </tr> </tbody> </table>			Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion (IC à 95 %)				3 mcg	6 mcg	9 mcg	15 mcg	A(H1N1)	62,1 (42,3 à 79,3)	60,0 (40,6 à 77,3)	66,7 (47,2 à 82,7)	67,7 (48,6 à 83,3)	A(H3N2)	58,6 (38,9 à 76,5)	60,0 (40,6 à 77,3)	90,0 (73,5 à 97,9)
Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion (IC à 95 %)																							
	3 mcg	6 mcg	9 mcg	15 mcg																				
A(H1N1)	62,1 (42,3 à 79,3)	60,0 (40,6 à 77,3)	66,7 (47,2 à 82,7)	67,7 (48,6 à 83,3)																				
A(H3N2)	58,6 (38,9 à 76,5)	60,0 (40,6 à 77,3)	90,0 (73,5 à 97,9)	93,5 (78,6 à 99,2)																				
B	51,7 (32,5 à 70,6)	70,0 (50,6 à 85,3)	66,7 (47,2 à 82,7)	67,7 (48,6 à 83,3)																				

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ																									
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité																								
			15 mcg : n = 31	<p>Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection 28 jours après le vaccin</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="4">Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)</th> </tr> <tr> <th>3 mcg</th> <th>6 mcg</th> <th>9 mcg</th> <th>15 mcg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>72,4 (52,8 à 87,3)</td> <td>80 (61,4 à 92,3)</td> <td>83,3 (65,3 à 94,4)</td> <td>77,4 (58,9 à 90,4)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>79,3 (60,3 à 92,0)</td> <td>80 (61,4 à 92,3)</td> <td>93,3 (77,9 à 99,2)</td> <td>100 (88,8 à 100)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>89,7 (72,6 à 97,8)</td> <td>86,7 (69,3 à 96,2)</td> <td>93,3 (77,9 à 99,2)</td> <td>90,3 (74,2 à 98,0)</td> </tr> </tbody> </table>	Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)				3 mcg	6 mcg	9 mcg	15 mcg	A(H1N1)	72,4 (52,8 à 87,3)	80 (61,4 à 92,3)	83,3 (65,3 à 94,4)	77,4 (58,9 à 90,4)	A(H3N2)	79,3 (60,3 à 92,0)	80 (61,4 à 92,3)	93,3 (77,9 à 99,2)	100 (88,8 à 100)	B	89,7 (72,6 à 97,8)	86,7 (69,3 à 96,2)	93,3 (77,9 à 99,2)	90,3 (74,2 à 98,0)		
Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)																													
	3 mcg	6 mcg	9 mcg	15 mcg																										
A(H1N1)	72,4 (52,8 à 87,3)	80 (61,4 à 92,3)	83,3 (65,3 à 94,4)	77,4 (58,9 à 90,4)																										
A(H3N2)	79,3 (60,3 à 92,0)	80 (61,4 à 92,3)	93,3 (77,9 à 99,2)	100 (88,8 à 100)																										
B	89,7 (72,6 à 97,8)	86,7 (69,3 à 96,2)	93,3 (77,9 à 99,2)	90,3 (74,2 à 98,0)																										
<p>Engler RJ, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang CY, Cox NJ, Klimov A, Keitel WA, Nichol KL, Carr WW, Treanor JJ. <i>Half-vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses</i>. Archives of internal medicine. 8 déc. 2008;168(22):2405-14.</p>	<p>VII3 (Fluzone)</p> <p>Doses : 7,5 mcg 15 mcg</p>	<p>ECR</p> <p>É.-U. multicentrique</p> <p>Saison grippale 2004-2005</p> <p>Cette étude a été appuyée par l'Office of the Army Surgeon General en collaboration avec le Walter Reed Army Medical Center and Healthcare System; le</p>	<p>Adultes en santé de 18 à 64 ans</p> <p>Sous-groupe de 18 à 49 ans : Âge moyen : 42,3 44,3 % de femmes</p> <p>Groupe recevant 7,5 mcg : n = 284 Groupe recevant 15 mcg : n = 274</p> <p>Sous-groupe de 50 à 64 ans : Âge moyen : 55,6 42,6 % de femmes</p> <p>Groupe recevant 7,5 mcg : n = 276 Groupe recevant 15 mcg : n = 280</p>	<p>Différence dans la proportion (% dans le groupe ayant reçu 15 mcg - % dans le groupe ayant reçu 7,5 mcg) de personnes ayant obtenu une séroconversion 21 jours après la vaccination chez le groupe d'âge de 18 à 49 ans :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Souche</th> <th>Différence de séroconversion (IC à 95 %)</th> <th>Valeur p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>6,6 (1,0 à 12,2)</td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>8,4 (0,5 à 16,2)</td> <td>0,04</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>1,27 (1,08 à 1,50)</td> <td>0,002</td> </tr> </tbody> </table> <p>Différence dans la proportion de personnes ayant obtenu une séroconversion 21 jours après la vaccination chez le groupe d'âge de 50 à 64 ans :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Souche</th> <th>Différence de séroconversion (IC à 95 %)</th> <th>Valeur p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>4,8 (-0,8 à 10,5)</td> <td>0,09</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>12,9 (5,2 à 20,5)</td> <td>0,001</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>14,6 (6,8 à 22,5)</td> <td>< 0,001</td> </tr> </tbody> </table>	Souche	Différence de séroconversion (IC à 95 %)	Valeur p	A(H1N1)	6,6 (1,0 à 12,2)	0,02	A(H3N2)	8,4 (0,5 à 16,2)	0,04	B	1,27 (1,08 à 1,50)	0,002	Souche	Différence de séroconversion (IC à 95 %)	Valeur p	A(H1N1)	4,8 (-0,8 à 10,5)	0,09	A(H3N2)	12,9 (5,2 à 20,5)	0,001	B	14,6 (6,8 à 22,5)	< 0,001	I	Bonne
Souche	Différence de séroconversion (IC à 95 %)	Valeur p																												
A(H1N1)	6,6 (1,0 à 12,2)	0,02																												
A(H3N2)	8,4 (0,5 à 16,2)	0,04																												
B	1,27 (1,08 à 1,50)	0,002																												
Souche	Différence de séroconversion (IC à 95 %)	Valeur p																												
A(H1N1)	4,8 (-0,8 à 10,5)	0,09																												
A(H3N2)	12,9 (5,2 à 20,5)	0,001																												
B	14,6 (6,8 à 22,5)	< 0,001																												

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ																									
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité																								
		North Atlantic Regional Medical Command; l'US Army Medical Research and Materiel Command; le NIAID; le NIH et le CDC des É.-U.		<p>Différence dans la proportion de personnes ayant obtenu une séroprotection 21 jours après la vaccination chez le groupe d'âge de 18 à 49 ans :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Souche</th> <th>Différence de séroprotection (IC à 95 %)</th> <th>Valeur p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>11,8 (3,5 à 20,0)</td> <td>0,005</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>8,3 (0,8 à 15,8)</td> <td>0,03</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>5,0 (-1,6 à 11,7)</td> <td>0,19</td> </tr> </tbody> </table> <p>Différence dans la proportion de personnes ayant obtenu une séroprotection 21 jours après la vaccination chez le groupe d'âge de 50 à 64 ans :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Souche</th> <th>Différence de séroprotection (IC à 95 %)</th> <th>Valeur p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>15,7 (8,1 à 23,4)</td> <td>< 0,001</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>9,5 (1,7 à 17,2)</td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>8,8 (0,9 à 16,6)</td> <td>0,03</td> </tr> </tbody> </table>	Souche	Différence de séroprotection (IC à 95 %)	Valeur p	A(H1N1)	11,8 (3,5 à 20,0)	0,005	A(H3N2)	8,3 (0,8 à 15,8)	0,03	B	5,0 (-1,6 à 11,7)	0,19	Souche	Différence de séroprotection (IC à 95 %)	Valeur p	A(H1N1)	15,7 (8,1 à 23,4)	< 0,001	A(H3N2)	9,5 (1,7 à 17,2)	0,02	B	8,8 (0,9 à 16,6)	0,03		
Souche	Différence de séroprotection (IC à 95 %)	Valeur p																												
A(H1N1)	11,8 (3,5 à 20,0)	0,005																												
A(H3N2)	8,3 (0,8 à 15,8)	0,03																												
B	5,0 (-1,6 à 11,7)	0,19																												
Souche	Différence de séroprotection (IC à 95 %)	Valeur p																												
A(H1N1)	15,7 (8,1 à 23,4)	< 0,001																												
A(H3N2)	9,5 (1,7 à 17,2)	0,02																												
B	8,8 (0,9 à 16,6)	0,03																												
<p>Chi RC, Rock MT, Neuzil KM. <i>Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccination in healthy older adults. Clinical Infectious Diseases.</i> 15 mai 2010;50(10):1331-8.</p>	<p>VII3 (Fluzone)</p> <p>Doses : 9 mcg 15 mcg</p>	<p>ECR É.-U.</p> <p>Saison grippale 2007-2008</p> <p>Financement par le Programme de technologie sanitaire appropriée (PATH)</p>	<p>Adultes ≥65 ans, à l'exclusion de ceux ayant des problèmes médicaux graves ou instables</p> <p>Groupe de 9 mcg : n = 64 17,2 % de femmes Âge moyen : 75,2</p> <p>Groupe de 15 mcg : n = 65 16,9 % de femmes Âge moyen : 75,6</p>	<p>Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection quatre semaines après la vaccination :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="2">Nombre de participants ayant obtenu une séroprotection %</th> </tr> <tr> <th>9 mcg</th> <th>15 mcg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>37 (57,8 %)</td> <td>42 (65,5 %)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>48 (75 %)</td> <td>49 (76,6 %)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>11 (17,2 %)</td> <td>17 (26,6 %)</td> </tr> </tbody> </table>	Souche	Nombre de participants ayant obtenu une séroprotection %		9 mcg	15 mcg	A(H1N1)	37 (57,8 %)	42 (65,5 %)	A(H3N2)	48 (75 %)	49 (76,6 %)	B	11 (17,2 %)	17 (26,6 %)												
Souche	Nombre de participants ayant obtenu une séroprotection %																													
	9 mcg	15 mcg																												
A(H1N1)	37 (57,8 %)	42 (65,5 %)																												
A(H3N2)	48 (75 %)	49 (76,6 %)																												
B	11 (17,2 %)	17 (26,6 %)																												

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ			
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité		
Skowronski DM, Hottes TS, Chong M, De Serres G, Scheifele DW, Ward BJ, Halperin SA, Janjua NZ, Chan T, Sabaiduc S, Petric M. <i>Randomized controlled trial of dose response to influenza vaccine in children aged 6 to 23 months. Pediatrics.</i> 2011 Amcg 1;128(2):e276-89.	VII3 (Vaxigrip) Doses : 7,5 mcg 15 mcg	ECR Étude multicentrique au Canada Saison grippale 2008-2009 Le financement pour cette étude a été fourni par l'ASPC et le ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec.	Enfants en santé de 6 à 23 mois Groupe de 7,5 mcg : n = 124 50,8 % de femmes Âge moyen : 12,8 mois Groupe de 15 mcg : n = 128 55,5 % de femmes Âge moyen : 13,2 mois	Proportion d'enfants ayant obtenu une séroprotection 27 à 45 jours après la 2 ^e dose de vaccin antigrippal :	I	Bonne		
							Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)	
				Souche			7,5 mcg	15 mcg
				A(H1N1)			70,5 (61,6 à 78,4)	81,2 (72,9 à 87,8)
A(H3N2)	67,2 (58,1 à 75,4)	83,8 (75,8 à 89,9)						
B (Yam)	66,4 (57,3 à 74,7)	80,3 (72 à 87,1)						
	Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion (IC à 95 %)							
Souche	7,5 mcg	15 mcg						
A(H1N1)	70,5 (61,6 à 78,4)	80,3 (72 à 87,1)						
A(H3N2)	67,2 (58,1 à 75,4)	81,2 (72,9 à 87,8)						
B (Yam)	65,6 (56,4 à 73,9)	80,3 (72 à 87,1)						
	Augmentation de la MGT (MGT après la vaccination/MGT avant la vaccination) après la 2 ^e dose du vaccin antigrippal :							
	Augmentation de la MGT (IC à 95 %)							
Souche	7,5 mcg	15 mcg						
A(H1N1)	10,2 (8,2 à 12,7)	12,2 (9,8 à 15,2)						

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ																																							
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité																																						
				<table border="1"> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>9,1 (7,5 à 11,0)</td> <td>13,0 (10,9 à 15,7)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>8,4 (6,7 à 10,6)</td> <td>13,6 (10,8 à 17,1)</td> </tr> </table>	A(H3N2)	9,1 (7,5 à 11,0)	13,0 (10,9 à 15,7)	B	8,4 (6,7 à 10,6)	13,6 (10,8 à 17,1)																																		
A(H3N2)	9,1 (7,5 à 11,0)	13,0 (10,9 à 15,7)																																										
B	8,4 (6,7 à 10,6)	13,6 (10,8 à 17,1)																																										
<p>Langley JM, Vanderkooi OG, Garfield HA, Hebert J, Chandrasekaran V, Jain VK, Fries L. <i>Immunogenicity and safety of 2 dose levels of a thimerosal-free trivalent seasonal influenza vaccine in children aged 6–35 months: a randomized, controlled trial.</i> Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 1 mar 2012;1(1):55-63.</p>	<p>VII3 (Flulaval ou Vaxigrip)</p> <p>Doses : 7,5 mcg 15 mcg</p>	<p>ECR</p> <p>Étude multicentrique au Canada</p> <p>Saison grippale 2008-2009</p> <p>Financement par GlaxoSmith-Kline Biologicals</p>	<p>Enfants en santé de 6 à 35 mois</p> <p>Groupe de 7,5 mcg (Flulaval) : n = 164 42,7 % de femmes Âge moyen : 18,2 mois</p> <p>Groupe de 15 mcg (Flulaval) : n = 167 49,3 % de femmes Âge moyen : 17,5 mois</p> <p>Groupe de 7,5 mcg (Vaxigrip) : n = 43 60,5 % de femmes Âge moyen : 17,0 mois</p>	<p>Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection 28 jours après le vaccin</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="3">Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)</th> </tr> <tr> <th>7,5 mcg (Vaxigrip)</th> <th>7,5 mcg (Flulaval)</th> <th>15 mcg (Flulaval)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>80,6 (64,0 à 91,8)</td> <td>51,1 (42,3 à 60)</td> <td>62,1 (53,3 à 70,4)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>77,8 (60,8 à 89,9)</td> <td>61,8 (52,9 à 70,2)</td> <td>74,2 (65,9 à 81,5)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)</td> <td>86,1 (70,5 à 95,3)</td> <td>80,9 (73,1 à 87,3)</td> <td>86,4 (79,3 à 91,7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion 28 jours après le vaccin :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="3">Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion (IC à 95 %)</th> </tr> <tr> <th>7,5 mcg (Vaxigrip)</th> <th>7,5 mcg (Flulaval)</th> <th>15 mcg (Flulaval)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>83,3 (67,2 à 93,6)</td> <td>53,4 (44,5 à 62,2)</td> <td>63,6 (54,8 à 71,8)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>83,3 (67,2 à 93,6)</td> <td>62,6 (53,7 à 70,9)</td> <td>75,0 (66,7 à 82,1)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)</td> <td>91,7 (77,5 à 98,2)</td> <td>84,7 (77,4 à 90,4)</td> <td>92,4 (86,5 à 96,3)</td> </tr> </tbody> </table>	Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)			7,5 mcg (Vaxigrip)	7,5 mcg (Flulaval)	15 mcg (Flulaval)	A(H1N1)	80,6 (64,0 à 91,8)	51,1 (42,3 à 60)	62,1 (53,3 à 70,4)	A(H3N2)	77,8 (60,8 à 89,9)	61,8 (52,9 à 70,2)	74,2 (65,9 à 81,5)	B (Yam)	86,1 (70,5 à 95,3)	80,9 (73,1 à 87,3)	86,4 (79,3 à 91,7)	Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion (IC à 95 %)			7,5 mcg (Vaxigrip)	7,5 mcg (Flulaval)	15 mcg (Flulaval)	A(H1N1)	83,3 (67,2 à 93,6)	53,4 (44,5 à 62,2)	63,6 (54,8 à 71,8)	A(H3N2)	83,3 (67,2 à 93,6)	62,6 (53,7 à 70,9)	75,0 (66,7 à 82,1)	B (Yam)	91,7 (77,5 à 98,2)	84,7 (77,4 à 90,4)	92,4 (86,5 à 96,3)	I	Bonne
Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)																																											
	7,5 mcg (Vaxigrip)	7,5 mcg (Flulaval)	15 mcg (Flulaval)																																									
A(H1N1)	80,6 (64,0 à 91,8)	51,1 (42,3 à 60)	62,1 (53,3 à 70,4)																																									
A(H3N2)	77,8 (60,8 à 89,9)	61,8 (52,9 à 70,2)	74,2 (65,9 à 81,5)																																									
B (Yam)	86,1 (70,5 à 95,3)	80,9 (73,1 à 87,3)	86,4 (79,3 à 91,7)																																									
Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion (IC à 95 %)																																											
	7,5 mcg (Vaxigrip)	7,5 mcg (Flulaval)	15 mcg (Flulaval)																																									
A(H1N1)	83,3 (67,2 à 93,6)	53,4 (44,5 à 62,2)	63,6 (54,8 à 71,8)																																									
A(H3N2)	83,3 (67,2 à 93,6)	62,6 (53,7 à 70,9)	75,0 (66,7 à 82,1)																																									
B (Yam)	91,7 (77,5 à 98,2)	84,7 (77,4 à 90,4)	92,4 (86,5 à 96,3)																																									

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ																								
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité																							
				<p>Rapports de la MGT (15 mcg [Flulaval]/7,5 mcg [Flulaval]) 28 jours après la vaccination (ajustement selon les antécédents de vaccination antigrippale, le titre de départ – écart groupé) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Souche</th> <th>Rapport de la MGT (IC à 95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>1,25 (0,9 à 1,75)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>1,11 (0,83 à 1,49)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)</td> <td>1,27 (0,93 à 1,74)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Les enfants ont reçu une ou deux doses, selon la vaccination antigrippale antérieure.</p>	Souche	Rapport de la MGT (IC à 95 %)	A(H1N1)	1,25 (0,9 à 1,75)	A(H3N2)	1,11 (0,83 à 1,49)	B (Yam)	1,27 (0,93 à 1,74)																	
Souche	Rapport de la MGT (IC à 95 %)																												
A(H1N1)	1,25 (0,9 à 1,75)																												
A(H3N2)	1,11 (0,83 à 1,49)																												
B (Yam)	1,27 (0,93 à 1,74)																												
<p>Pavia-Ruz N, Angel Rodriguez Weber M, Lau YL, Nelson EA, Kerdpanich A, Huang LM, Silas P, Qaqundah P, Blatter M, Jeanfreau R, Lei P. <i>A randomized controlled study to evaluate the immunogenicity of a trivalent inactivated seasonal influenza vaccine at two dosages in children 6 to 35 months of age.</i> Human vaccines & immunotherapeutics. 2013;9(9):1978-88.</p>	<p>VII3 (Fluarix ou Fluzone)</p> <p>Doses : 7,5 mcg 15 mcg</p>	<p>ECR</p> <p>É.-U., Hong Kong, Mexique, Thaïlande et Taiwan</p> <p>Multicentrique</p> <p>Saison grippale 2008-2009</p> <p>Financement par GlaxoSmith-Kline Biologicals</p>	<p>Enfants en santé de 6 à 35 mois</p> <p>Groupe de 7,5 mcg (Fluarix) : n = 1017 50,7 % de femmes Âge moyen : 21,2 mois</p> <p>Groupe de 15 mcg (Fluarix) : n = 1013 53,3 % de femmes Âge moyen : 21,2 mois</p> <p>Groupe de 7,5 mcg (Fluzone) : n = 1031 49,1 % de femmes Âge moyen : 21,1 mois</p>	<p>Proportion d'enfants ayant obtenu une séroprotection 28 jours (ou 56 jours pour les enfants non sensibilisés au virus) après la vaccination :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="3">Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)</th> </tr> <tr> <th>7,5 mcg (Fluzone)</th> <th>7,5 mcg (Fluarix)</th> <th>15 mcg (Fluarix)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>95,6 (94,2 à 96,8)</td> <td>68,7 (65,7 à 71,5)</td> <td>74,2 (71,4 à 76,9)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>98,2 (97,1 à 98,9)</td> <td>77,4 (74,7 à 79,9)</td> <td>83,3 (80,8 à 85,5)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)^a</td> <td>90,7 (88,7 à 92,4)</td> <td>85,7 (83,4 à 87,8)</td> <td>88,8 (86,7 à 90,7)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)^b</td> <td>92,3 (90,5 à 93,9)</td> <td>88 (85,9 à 89,9)</td> <td>90,6 (88,6 à 92,3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a B/Florida/4/2006, qui est une souche semblable à B/Florida/4/2006, selon les recommandations de l'Organisation</p>	Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)			7,5 mcg (Fluzone)	7,5 mcg (Fluarix)	15 mcg (Fluarix)	A(H1N1)	95,6 (94,2 à 96,8)	68,7 (65,7 à 71,5)	74,2 (71,4 à 76,9)	A(H3N2)	98,2 (97,1 à 98,9)	77,4 (74,7 à 79,9)	83,3 (80,8 à 85,5)	B (Yam) ^a	90,7 (88,7 à 92,4)	85,7 (83,4 à 87,8)	88,8 (86,7 à 90,7)	B (Yam) ^b	92,3 (90,5 à 93,9)	88 (85,9 à 89,9)	90,6 (88,6 à 92,3)	I	Bonne
Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)																												
	7,5 mcg (Fluzone)	7,5 mcg (Fluarix)	15 mcg (Fluarix)																										
A(H1N1)	95,6 (94,2 à 96,8)	68,7 (65,7 à 71,5)	74,2 (71,4 à 76,9)																										
A(H3N2)	98,2 (97,1 à 98,9)	77,4 (74,7 à 79,9)	83,3 (80,8 à 85,5)																										
B (Yam) ^a	90,7 (88,7 à 92,4)	85,7 (83,4 à 87,8)	88,8 (86,7 à 90,7)																										
B (Yam) ^b	92,3 (90,5 à 93,9)	88 (85,9 à 89,9)	90,6 (88,6 à 92,3)																										

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ																								
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité																							
				<p>mondiale de la Santé (OMS) pour la saison grippale de cette étude.</p> <p>^b B/Brisbane/3/2007, qui est une souche semblable à B/Florida/4/2006, selon les recommandations de l'OMS pour la saison grippale de cette étude.</p> <p>Proportion d'enfants ayant obtenu une séroconversion 28 jours (ou 56 jours pour les enfants non sensibilisés au virus) après la vaccination :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="3">Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion (IC à 95 %)</th> </tr> <tr> <th>7,5 mcg (Fluzone)</th> <th>7,5 mcg (Fluarix)</th> <th>15 mcg (Fluarix)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>90,2 (88,2 à 91,9)</td> <td>62,5 (59,5 à 65,5)</td> <td>69 (66,1 à 71,8)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>95,9 (94,5 à 97)</td> <td>73,5 (70,6 à 76,1)</td> <td>79,8 (77,2 à 82,2)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)^a</td> <td>87,8 (85,6 à 89,7)</td> <td>79,8 (77,2 à 82,3)</td> <td>85,3 (83 à 87,4)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)^b</td> <td>89,3 (87,3 à 91,1)</td> <td>82,6 (80,1 à 84,9)</td> <td>87,1 (84,8 à 89,1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a B/Florida/4/2006 ^b B/Brisbane/3/2007</p> <p>Augmentation de la MGT (MGT après la vaccination/MGT avant la vaccination) après la vaccination :</p>	Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion (IC à 95 %)			7,5 mcg (Fluzone)	7,5 mcg (Fluarix)	15 mcg (Fluarix)	A(H1N1)	90,2 (88,2 à 91,9)	62,5 (59,5 à 65,5)	69 (66,1 à 71,8)	A(H3N2)	95,9 (94,5 à 97)	73,5 (70,6 à 76,1)	79,8 (77,2 à 82,2)	B (Yam) ^a	87,8 (85,6 à 89,7)	79,8 (77,2 à 82,3)	85,3 (83 à 87,4)	B (Yam) ^b	89,3 (87,3 à 91,1)	82,6 (80,1 à 84,9)	87,1 (84,8 à 89,1)		
Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion (IC à 95 %)																												
	7,5 mcg (Fluzone)	7,5 mcg (Fluarix)	15 mcg (Fluarix)																										
A(H1N1)	90,2 (88,2 à 91,9)	62,5 (59,5 à 65,5)	69 (66,1 à 71,8)																										
A(H3N2)	95,9 (94,5 à 97)	73,5 (70,6 à 76,1)	79,8 (77,2 à 82,2)																										
B (Yam) ^a	87,8 (85,6 à 89,7)	79,8 (77,2 à 82,3)	85,3 (83 à 87,4)																										
B (Yam) ^b	89,3 (87,3 à 91,1)	82,6 (80,1 à 84,9)	87,1 (84,8 à 89,1)																										

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ																									
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats			Niveau des données probantes	Qualité																						
				<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="3">Augmentation de la MGT (IC à 95 %)</th> </tr> <tr> <th>7,5 mcg (Fluzone)</th> <th>7,5 mcg (Fluarix)</th> <th>15 mcg (Fluarix)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>21,4 (19,9 à 23,1)</td> <td>10,2 (9,2 à 11,4)</td> <td>12,4 (11,2 à 13,7)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>24,1 (22,6 à 25,7)</td> <td>10,4 (9,6 à 11,3)</td> <td>14,2 (13,1 à 15,4)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)^a</td> <td>21,4 (19,7 à 23,1)</td> <td>13,4 (12,4 à 14,5)</td> <td>18,4 (17 à 20)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)^b</td> <td>23,1 (21,4 à 24,9)</td> <td>14,9 (13,7 à 16,1)</td> <td>19,7 (18,2 à 21,4)</td> </tr> </tbody> </table>	Souche	Augmentation de la MGT (IC à 95 %)			7,5 mcg (Fluzone)	7,5 mcg (Fluarix)	15 mcg (Fluarix)	A(H1N1)	21,4 (19,9 à 23,1)	10,2 (9,2 à 11,4)	12,4 (11,2 à 13,7)	A(H3N2)	24,1 (22,6 à 25,7)	10,4 (9,6 à 11,3)	14,2 (13,1 à 15,4)	B (Yam) ^a	21,4 (19,7 à 23,1)	13,4 (12,4 à 14,5)	18,4 (17 à 20)	B (Yam) ^b	23,1 (21,4 à 24,9)	14,9 (13,7 à 16,1)	19,7 (18,2 à 21,4)			
Souche	Augmentation de la MGT (IC à 95 %)																													
	7,5 mcg (Fluzone)	7,5 mcg (Fluarix)	15 mcg (Fluarix)																											
A(H1N1)	21,4 (19,9 à 23,1)	10,2 (9,2 à 11,4)	12,4 (11,2 à 13,7)																											
A(H3N2)	24,1 (22,6 à 25,7)	10,4 (9,6 à 11,3)	14,2 (13,1 à 15,4)																											
B (Yam) ^a	21,4 (19,7 à 23,1)	13,4 (12,4 à 14,5)	18,4 (17 à 20)																											
B (Yam) ^b	23,1 (21,4 à 24,9)	14,9 (13,7 à 16,1)	19,7 (18,2 à 21,4)																											
				<p>^a B/Florida/4/2006 ^b B/Brisbane/3/2007</p> <p>Différences observées dans les réponses immunitaires après 15 mcg de Fluarix p/r à 7,5 mcg de Fluzone 28 jours (ou 56 jours pour les enfants non sensibilisés au virus) après la vaccination :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Souche</th> <th>Rapport de la MGT^a (IC à 95 %)</th> <th>Différence dans les taux de séroconversion^b (IC à 95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>1,74 (1,54 à 1,98)</td> <td>21,19 (17,82 à 24,58)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>1,72 (1,57 à 1,89)</td> <td>16,16 (13,46 à 18,98)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)^c</td> <td>1,13 (1,01 à 1,25)</td> <td>2,48 (-0,49 à 5,45)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)^d</td> <td>1,13 (1,02 à 1,25)</td> <td>2,25 (-0,55 à 5,07)</td> </tr> </tbody> </table>	Souche	Rapport de la MGT ^a (IC à 95 %)	Différence dans les taux de séroconversion ^b (IC à 95 %)	A(H1N1)	1,74 (1,54 à 1,98)	21,19 (17,82 à 24,58)	A(H3N2)	1,72 (1,57 à 1,89)	16,16 (13,46 à 18,98)	B (Yam) ^c	1,13 (1,01 à 1,25)	2,48 (-0,49 à 5,45)	B (Yam) ^d	1,13 (1,02 à 1,25)	2,25 (-0,55 à 5,07)											
Souche	Rapport de la MGT ^a (IC à 95 %)	Différence dans les taux de séroconversion ^b (IC à 95 %)																												
A(H1N1)	1,74 (1,54 à 1,98)	21,19 (17,82 à 24,58)																												
A(H3N2)	1,72 (1,57 à 1,89)	16,16 (13,46 à 18,98)																												
B (Yam) ^c	1,13 (1,01 à 1,25)	2,48 (-0,49 à 5,45)																												
B (Yam) ^d	1,13 (1,02 à 1,25)	2,25 (-0,55 à 5,07)																												

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ																																	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité																																
				<p>^a calculés sous forme de MGT après la vaccination dans le groupe ayant reçu 7,5 mcg de Fluzone/15 mcg de Fluarix, ajustement selon les titres de départ – écart groupé)</p> <p>^b calculés sous forme de taux de séroconversion dans le groupe ayant reçu 7,5 mcg de Fluzone/15 mcg de Fluarix)</p> <p>^c B/Florida/4/2006</p> <p>^d B/Brisbane/3/2007</p> <p>Les enfants ont reçu une ou deux doses, selon la vaccination antigrippale antérieure.</p>																																		
<p>Halasa NB, Gerber MA, Berry AA, Anderson EL, Winokur P, Keyserling H, Eckard AR, Hill H, Wolff MC, McNeal MM, Edwards KM. <i>Safety and immunogenicity of full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) compared with half-dose TIV administered to children 6 through 35 months of age.</i> Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 1 sep. 2015;4(3):214-24.</p>	<p>VII3 (Fluzone)</p> <p>Doses : 7,5 mcg 15 mcg</p>	<p>ECR</p> <p>É.-U. multicentrique</p> <p>5 octobre 2010 et 2 mars 2012. Les études ont été menées avant les saisons de la grippe de 2010-2011 et de 2011-2012.</p> <p>Financement par le National Institutes of Health's Clinical and Translational Science Awards Program, le National Center for</p>	<p>Enfants en santé de 6 à 35 mois</p> <p>n = 204 52 % de femmes Âge moyen : 14,2 mois</p> <p>Sous-groupe de sujets sensibilisés :</p> <p>Groupe de 7,5 mcg : n = 9 66,7 % de femmes Âge moyen : 23,4 mois</p> <p>Groupe de 15 mcg : n = 21 45,4 % de femmes Âge moyen : 25,3 mois</p> <p>Sous-groupe de sujets n'ayant jamais reçu un vaccin antigrippal :</p> <p>Groupe de 7,5 mcg : n = 55 50,7 % de femmes</p>	<p>Proportion de personnes sensibilisées au virus ayant obtenu une séroprotection 28 jours après le vaccin</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="2">Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)</th> </tr> <tr> <th>7,5 mcg</th> <th>15 mcg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>89 (0,52 à 1,00)</td> <td>100 (0,84 à 1,0)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>89 (0,52 à 1,00)</td> <td>90 (0,7 à 0,99)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)</td> <td>33 (0,07 à 0,70)</td> <td>14 (0,03 à 0,36)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Proportion de personnes n'ayant jamais été infectées ayant obtenu une séroprotection 28 jours après la 2^e dose du vaccin antigrippal :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="2">Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)</th> </tr> <tr> <th>7,5 mcg</th> <th>15 mcg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>85 (73 à 94)</td> <td>89 (82 à 94)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>15 (6 à 27)</td> <td>15 (9 à 23)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)</td> <td>44 (30 à 58)</td> <td>50 (40 à 59)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Proportion de personnes sensibilisées au virus ayant obtenu une séroconversion 28 jours après le vaccin</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Souche</th> <th>Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion (IC à 95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)		7,5 mcg	15 mcg	A(H1N1)	89 (0,52 à 1,00)	100 (0,84 à 1,0)	A(H3N2)	89 (0,52 à 1,00)	90 (0,7 à 0,99)	B (Yam)	33 (0,07 à 0,70)	14 (0,03 à 0,36)	Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)		7,5 mcg	15 mcg	A(H1N1)	85 (73 à 94)	89 (82 à 94)	A(H3N2)	15 (6 à 27)	15 (9 à 23)	B (Yam)	44 (30 à 58)	50 (40 à 59)	Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion (IC à 95 %)			I	Bonne
Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)																																					
	7,5 mcg	15 mcg																																				
A(H1N1)	89 (0,52 à 1,00)	100 (0,84 à 1,0)																																				
A(H3N2)	89 (0,52 à 1,00)	90 (0,7 à 0,99)																																				
B (Yam)	33 (0,07 à 0,70)	14 (0,03 à 0,36)																																				
Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)																																					
	7,5 mcg	15 mcg																																				
A(H1N1)	85 (73 à 94)	89 (82 à 94)																																				
A(H3N2)	15 (6 à 27)	15 (9 à 23)																																				
B (Yam)	44 (30 à 58)	50 (40 à 59)																																				
Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion (IC à 95 %)																																					

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ																																									
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité																																								
		Advancing Translational Sciences, et l'Institut national des allergies et des maladies infectieuses	Groupe de 15 mcg : n = 119 52,9 % de femmes	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>7,5 mcg</th> <th>15 mcg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>89 (52 à 100)</td> <td>90 (70 à 99)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>78 (40 à 97)</td> <td>86 (64 à 97)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)</td> <td>22 (3 à 60)</td> <td>10 (1 à 30)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Proportion de personnes n'ayant jamais été infectées ayant obtenu une séroconversion 28 jours après la 2^e dose de vaccin antigrippal :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="2">Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion (IC à 95 %)</th> </tr> <tr> <th>7,5 mcg</th> <th>15 mcg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>78 (65 à 88)</td> <td>85 (77 à 91)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>7 (2 à 18)</td> <td>11 (6 à 18)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)</td> <td>31 (19 à 45)</td> <td>42 (33 à 51)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Différence dans les MGT (15 mcg - 7,5 mcg) 28 jours après la dernière vaccination :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="2">Différence dans les MGT (IC à 95 %)</th> </tr> <tr> <th>Personnes sensibilisées</th> <th>Personnes n'ayant jamais été infectées</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>-267,5 (-527,9 à -3,9)</td> <td>-5,7 (-94,9 à 90,2)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>-11,0 (-105,1 à 122,2)</td> <td>-1,9 (-2,0 à 5,2)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)</td> <td>3,0 (-7,5 à 14,8)</td> <td>-3,7 (-5,1 à 12,0)</td> </tr> </tbody> </table>		7,5 mcg	15 mcg	A(H1N1)	89 (52 à 100)	90 (70 à 99)	A(H3N2)	78 (40 à 97)	86 (64 à 97)	B (Yam)	22 (3 à 60)	10 (1 à 30)	Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion (IC à 95 %)		7,5 mcg	15 mcg	A(H1N1)	78 (65 à 88)	85 (77 à 91)	A(H3N2)	7 (2 à 18)	11 (6 à 18)	B (Yam)	31 (19 à 45)	42 (33 à 51)	Souche	Différence dans les MGT (IC à 95 %)		Personnes sensibilisées	Personnes n'ayant jamais été infectées	A(H1N1)	-267,5 (-527,9 à -3,9)	-5,7 (-94,9 à 90,2)	A(H3N2)	-11,0 (-105,1 à 122,2)	-1,9 (-2,0 à 5,2)	B (Yam)	3,0 (-7,5 à 14,8)	-3,7 (-5,1 à 12,0)		
	7,5 mcg	15 mcg																																												
A(H1N1)	89 (52 à 100)	90 (70 à 99)																																												
A(H3N2)	78 (40 à 97)	86 (64 à 97)																																												
B (Yam)	22 (3 à 60)	10 (1 à 30)																																												
Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion (IC à 95 %)																																													
	7,5 mcg	15 mcg																																												
A(H1N1)	78 (65 à 88)	85 (77 à 91)																																												
A(H3N2)	7 (2 à 18)	11 (6 à 18)																																												
B (Yam)	31 (19 à 45)	42 (33 à 51)																																												
Souche	Différence dans les MGT (IC à 95 %)																																													
	Personnes sensibilisées	Personnes n'ayant jamais été infectées																																												
A(H1N1)	-267,5 (-527,9 à -3,9)	-5,7 (-94,9 à 90,2)																																												
A(H3N2)	-11,0 (-105,1 à 122,2)	-1,9 (-2,0 à 5,2)																																												
B (Yam)	3,0 (-7,5 à 14,8)	-3,7 (-5,1 à 12,0)																																												
Jain VK, Domachowske JB, Wang L, Ofori-Anyinam O, Rodríguez-Weber MA, Leonardi ML, Klein NP, Schlichter G,	VII4 (Fluzone quadrivalent) Doses : 7,5 mcg	ECR É.-U. et Mexique Multicentrique	Enfants en santé de 6 à 35 mois Groupe de 7,5 mcg : n = 1028 48,2 % de femmes Âge moyen : 19,9 mois	Proportion d'enfants ayant obtenu une séroprotection 28 jours (ou 56 jours pour ceux non sensibilisés au virus) après la vaccination : <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="2">Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)</th> </tr> <tr> <th>7,5 mcg</th> <th>15 mcg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>78 (65 à 88)</td> <td>85 (77 à 91)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>7 (2 à 18)</td> <td>11 (6 à 18)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)</td> <td>31 (19 à 45)</td> <td>42 (33 à 51)</td> </tr> </tbody> </table>	Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)		7,5 mcg	15 mcg	A(H1N1)	78 (65 à 88)	85 (77 à 91)	A(H3N2)	7 (2 à 18)	11 (6 à 18)	B (Yam)	31 (19 à 45)	42 (33 à 51)	I	Bonne																										
Souche	Proportion de participants ayant obtenu une séroprotection (IC à 95 %)																																													
	7,5 mcg	15 mcg																																												
A(H1N1)	78 (65 à 88)	85 (77 à 91)																																												
A(H3N2)	7 (2 à 18)	11 (6 à 18)																																												
B (Yam)	31 (19 à 45)	42 (33 à 51)																																												

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ			
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats		Niveau des données probantes	Qualité	
Jeanfreau R, Haney BL, Chu L. <i>Time to change dosing of inactivated quadrivalent influenza vaccine in young children: evidence from a phase III, randomized, controlled trial.</i> Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 1 mars 2017;6(1):9-19.	15 mcg	Saison grippale 2014-2015 Financement par GlaxoSmith-Kline Biologicals	Groupe de 15 mcg : n = 1013 45,6 % de femmes Âge moyen : 19,7 mois	A(H1N1)	75,4 (72,6 à 78)	80,4 (77,8 à 82,8)		
				A(H3N2)	77,8 (75,2 à 80,3)	82,2 (79,7 à 84,5)		
				B (Yam)	88,6 (86,5 à 90,5)	97 (95,8 à 98)		
				B (Vic)	49,8 (46,7 à 52,9)	66 (63 à 69)		
				Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion 28 jours (ou 56 jours pour ceux non sensibilisés au virus) après la vaccination :				
					Proportion de participants ayant obtenu une séroconversion (IC à 95 %)			
				Souche	7,5 mcg	15 mcg		
				A(H1N1)	67,3 (64,3 à 70,3)	73,7 (70,8 à 76,4)		
				A(H3N2)	69,4 (66,4 à 72,3)	76,1 (73,3 à 78,8)		
				B (Yam)	73,8 (70,9 à 76,5)	85,5 (83,2 à 87,7)		
B (Vic)	48,5 (45,3 à 51,6)	64,9 (61,8 à 67,9)						
Augmentation de la MGT 28 jours (ou 56 jours pour les participants non sensibilisés au virus) après la vaccination :								
	Augmentation de la MGT (IC à 95 %)							
Souche	7,5 mcg	15 mcg						
A(H1N1)	7,7 (7,1 à 8,3)	9 (8,4 à 9,7)						
A(H3N2)	8,9 (8,2 à 9,7)	10,7 (10 à 11,6)						
B (Yam)	8,1 (7,5 à 8,8)	12,7 (11,7 à 13,7)						
B (Vic)	5,4 (5,0 à 5,8)	8,7 (8,1 à 9,4)						

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ																					
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité																				
Robertson CA, Mercer M, Selmani A, Klein NP, Jeanfreau R, Greenberg DP. <i>Safety and immunogenicity of a full-dose, split-virion, inactivated, quadrivalent influenza vaccine in healthy children 6-35 months of age: a randomized controlled clinical trial.</i> The Pediatric infectious disease journal. Mars 2019;38(3):323.)	VII4 Doses : 7,5 mcg 15 mcg	ECR É.-U. multicentrique Saison grippale 2016-2017 Financement par Sanofi Pasteur	Enfants en santé de 6 à 35 mois Groupe de 7,5 mcg : n = 682 49,4 % de femmes Âge moyen : 20,4 mois Groupe de 15 mcg : n = 682 49,9 % de femmes Âge moyen : 20,5 mois	Différence dans les taux de séroconversion (% dans le groupe ayant reçu 15 mcg – % dans le groupe ayant reçu 7,5 mcg) après la vaccination : <table border="1" data-bbox="1081 423 1617 618"> <thead> <tr> <th>Souche</th> <th>Différence dans les taux de séroconversion (IC à 95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>5,1 (0,189 à 10,0)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>4,3 (-0,283 à 8,99)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)</td> <td>3,4 (-2,78 à 5,56)</td> </tr> <tr> <td>B (Vic)</td> <td>1,4 (-0,465 à 7,36)</td> </tr> </tbody> </table> Rapports de la MGT (groupe ayant reçu 15 mcg/groupe ayant reçu 7,5 mcg) après la vaccination : <table border="1" data-bbox="1081 737 1617 932"> <thead> <tr> <th>Souche</th> <th>Rapport de la MGT (IC à 95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>1,45 (1,19 à 1,77)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>1,50 (1,23 à 1,83)</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)</td> <td>1,44 (1,20 à 1,73)</td> </tr> <tr> <td>B (Vic)</td> <td>1,33 (1,10 à 1,62)</td> </tr> </tbody> </table>	Souche	Différence dans les taux de séroconversion (IC à 95 %)	A(H1N1)	5,1 (0,189 à 10,0)	A(H3N2)	4,3 (-0,283 à 8,99)	B (Yam)	3,4 (-2,78 à 5,56)	B (Vic)	1,4 (-0,465 à 7,36)	Souche	Rapport de la MGT (IC à 95 %)	A(H1N1)	1,45 (1,19 à 1,77)	A(H3N2)	1,50 (1,23 à 1,83)	B (Yam)	1,44 (1,20 à 1,73)	B (Vic)	1,33 (1,10 à 1,62)	I	Bonne
Souche	Différence dans les taux de séroconversion (IC à 95 %)																									
A(H1N1)	5,1 (0,189 à 10,0)																									
A(H3N2)	4,3 (-0,283 à 8,99)																									
B (Yam)	3,4 (-2,78 à 5,56)																									
B (Vic)	1,4 (-0,465 à 7,36)																									
Souche	Rapport de la MGT (IC à 95 %)																									
A(H1N1)	1,45 (1,19 à 1,77)																									
A(H3N2)	1,50 (1,23 à 1,83)																									
B (Yam)	1,44 (1,20 à 1,73)																									
B (Vic)	1,33 (1,10 à 1,62)																									

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ																								
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité																							
Della Cioppa G, Vesikari T, Sokal E, Lindert K, Nicolay U. <i>Trivalent and quadrivalent MF59®-adjuvanted influenza vaccine in young children: a dose-and schedule-finding study. Vaccine. 3 nov. 2011;29(47):8696-704.</i>	VII3 ou VII4 Doses : 7,5 mcg 15 mcg	ECR Finlande et Belgique Multicentrique Saison grippale 2008-2009 Financement par Novartis	Enfants en santé de 6 à 35 mois (Remarque : Seul un sous-ensemble de groupes d'étude pertinent à cet examen est présenté ici. Les auteurs ont combiné les groupes VII3 et VII4 aux fins d'analyse dans la publication.) Groupe ayant reçu 7,5 mcg de VII3 : n = 25 66 % de femmes Âge moyen : 20 mois Groupe ayant reçu 15 mcg de VII3 : n = 22 27 % de femmes Âge moyen : 15 mois Groupe ayant reçu 7,5 mcg de VII4 : n = 25 36 % de femmes Âge moyen : 18 mois Groupe ayant reçu 15 mcg de VII4 : n = 28 46 % de femmes	Proportion ayant obtenu une séroprotection au jour 50 : <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="3">Nombre de participants ayant obtenu une séroprotection</th> </tr> <tr> <th>7,5 mcg (Vaxigrip)</th> <th>7,5 mcg</th> <th>15 mcg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>96</td> <td>65</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>92</td> <td>70</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)</td> <td>42</td> <td>19</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>B (Vic)</td> <td>Non indiqué</td> <td>17</td> <td>14</td> </tr> </tbody> </table>	Souche	Nombre de participants ayant obtenu une séroprotection			7,5 mcg (Vaxigrip)	7,5 mcg	15 mcg	A(H1N1)	96	65	79	A(H3N2)	92	70	71	B (Yam)	42	19	12	B (Vic)	Non indiqué	17	14	I	Bonne
				Souche		Nombre de participants ayant obtenu une séroprotection																							
					7,5 mcg (Vaxigrip)	7,5 mcg	15 mcg																						
				A(H1N1)	96	65	79																						
				A(H3N2)	92	70	71																						
				B (Yam)	42	19	12																						
				B (Vic)	Non indiqué	17	14																						
				Proportion ayant obtenu une séroconversion au jour 50 : <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="3">Nombre ayant obtenu une séroconversion (%)</th> </tr> <tr> <th>7,5 mcg (Vaxigrip)</th> <th>7,5 mcg</th> <th>15 mcg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>96</td> <td>62</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>92</td> <td>62</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)</td> <td>42</td> <td>4/19</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>B (Vic)</td> <td>Non indiqué</td> <td>17</td> <td>14</td> </tr> </tbody> </table>	Souche	Nombre ayant obtenu une séroconversion (%)			7,5 mcg (Vaxigrip)	7,5 mcg	15 mcg	A(H1N1)	96	62	79	A(H3N2)	92	62	71	B (Yam)	42	4/19	21	B (Vic)	Non indiqué	17	14		
				Souche		Nombre ayant obtenu une séroconversion (%)																							
					7,5 mcg (Vaxigrip)	7,5 mcg	15 mcg																						
A(H1N1)	96	62	79																										
A(H3N2)	92	62	71																										
B (Yam)	42	4/19	21																										
B (Vic)	Non indiqué	17	14																										
Augmentation de la moyenne géométrique des titres (MGT après la vaccination/MGT avant la vaccination) au jour 50 : <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Souche</th> <th colspan="3">Augmentation de la MGT</th> </tr> <tr> <th>7,5 mcg (Vaxigrip)</th> <th>7,5 mcg</th> <th>15 mcg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>25</td> <td>8,15</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>27</td> <td>8,7</td> <td>9,91</td> </tr> <tr> <td>B (Yam)</td> <td>4,06</td> <td>2,39</td> <td>2,07</td> </tr> <tr> <td>B (Vic)</td> <td>Non indiqué</td> <td>2,16</td> <td>1,94</td> </tr> </tbody> </table>	Souche	Augmentation de la MGT			7,5 mcg (Vaxigrip)	7,5 mcg	15 mcg	A(H1N1)	25	8,15	10	A(H3N2)	27	8,7	9,91	B (Yam)	4,06	2,39	2,07	B (Vic)	Non indiqué	2,16	1,94						
Souche		Augmentation de la MGT																											
	7,5 mcg (Vaxigrip)	7,5 mcg	15 mcg																										
A(H1N1)	25	8,15	10																										
A(H3N2)	27	8,7	9,91																										
B (Yam)	4,06	2,39	2,07																										
B (Vic)	Non indiqué	2,16	1,94																										

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité
			Age moyen : 15,2 mois Groupe ayant reçu 15 mcg de VII3 (Vaxigrip) : n = 26 50 % de femmes Âge moyen : 16,1 mois			
Intradermique						
Oluwaseun Egunsola, John Taplin, Liza Mastikhina, Joyce Li, Diane Lorenzetti, Laura E. Dowsett, Tom Noseworthy, Fiona Clement. Intradermal versus intramuscular administration of influenza vaccination. University of Calgary, Health Technology Assessment Unit. Produit pour l'équipe MAGIC du RIEM. 21 juillet 2020.	Vaccin antigrippal saisonnier inactivé	Revue rapide et méta-analyse Modèle à effets aléatoires Inclus : ECR, essais contrôlés non randomisés, études d'observation Financement : Instituts de recherche en santé du Canada, RIEM	Nombre de participants (ECR) : 13 759 Nombre de participants (observation) : 164 021 Plage d'âge : Tous les âges Sous-analyse : 60 ans et plus	Résultats primaires : La méta-analyse comprenait un total de 16 ECR (aucune étude d'observation) sur l'immunogénicité de doses fractionnées de vaccin antigrippal administré par voie IM (y compris à des doses de 3 mcg, 6 mcg, 7,5 mcg et 9 mcg). Voir les Tableaux 1 et 2 de cette déclaration pour les résultats sur la séroconversion et la séroprotection à tous les âges, et chez les adultes de 60 ans et plus, respectivement.	Méta-analyse	S.O.

Abréviations : ECR, essai contrôlé randomisé; É.-U., États-Unis; IC, intervalle de confiance; mcg, microgrammes; MGT, moyenne géométrique des titres; RIEM, Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments; S.O., sans objet; VII3, vaccin trivalent inactivé contre l'influenza; VII4, vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza;

Tableau 11. Résumé des données probantes sur l'innocuité des doses fractionnées du vaccin antigrippal administrées par voie IM et ID

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité
Intramusculaire						
Antony J, Rios P, Williams C, Ramkissoon N, Straus SE, Tricco AC. Safety and effectiveness of dose-sparing strategies for seasonal influenza vaccine: a rapid scoping review of fractional dosing of the intramuscular influenza vaccine. medRxiv. 1 janv. 2020.	Dose standard de vaccins inactivés contre la grippe saisonnière	Examen de la portée Inclus : ECR, essais contrôlés non randomisés, études d'observation Financement : Instituts de recherche en santé du Canada, RIEM	Plage d'âge : Tous les âges	Résultats primaires : Treize ECR ont été inclus dans l'examen de la portée, y compris 10 ECR qui avaient des données sur l'innocuité pertinentes à cette déclaration (trois chez les adultes, neuf chez les enfants). Toutes les études chez les enfants ont évalué l'innocuité d'une dose fractionnée de 7,5 mcg d'HA par souche p/r à une dose standard (15 mcg d'HA par souche). Aucune des études relevées dans cette revue n'a signalé de différence statistique dans les événements indésirables (ÉI) localisés ou systémiques entre les groupes d'étude. Une étude a comparé trois doses fractionnées de Fluzone (3 mcg, 6 mcg, 9 mcg d'HA par souche) à la dose standard, et n'a pas fait état de différence entre les groupes de vaccination par voie IM. Une deuxième étude chez des adultes de moins de 65 ans n'a relevé aucune différence importante après ajustement pour inclure uniquement les niveaux de douleur cliniquement significatifs (déterminé comme une douleur de ≥ 3 sur 5 sur une échelle visuelle analogue) entre les groupes qui ont reçu une dose de 7,5 mcg d'HA par souche p/r à la dose standard. Une seule étude chez les adultes plus âgés a été relevée et elle n'a observé aucune différence dans la fréquence ou la gravité des ÉI entre les groupes qui ont reçu une dose fractionnée de 9 mcg d'HA par souche p/r à la dose standard. On n'a trouvé aucun événement	Revue	S.O.

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité
				indésirable grave (EIG) considéré comme étant attribuable au vaccin.		
Intradermique						
Oluwaseun Egunsola, John Taplin, Liza Mastikhina, Joyce Li, Diane Lorenzetti, Laura E. Dowsett, Tom Noseworthy, Fiona Clement. Intradermal versus intramuscular administration of influenza vaccination. University of Calgary, Health Technology Assessment Unit. Produit pour l'équipe MAGIC du RIEM. 21 juillet 2020.	Vaccin antigrippal saisonnier inactivé	Revue rapide et méta-analyse Modèle à effets aléatoires Inclus : ECR, essais contrôlés non randomisés, études d'observation Financement : Instituts de recherche en santé du Canada, RIEM	Nombre de participants (ECR) : 13 759 Nombre de participants (observation) : 164 021 Plage d'âge : Tous les âges Sous-analyse : 60 ans et plus	Résultats primaires : La méta-analyse comprenait un total de 24 ECR (aucune étude d'observation) sur l'innocuité de doses fractionnées de vaccin antigrippal administrées par voie IM (y compris à 3 mcg, 6 mcg, 7,5 mcg et 9 mcg). Voir les Tableaux 3 et 4 de cette déclaration pour connaître les résultats sur les EI localisés et systémiques, respectivement. Aucune sous-analyse par âge n'est disponible pour ce résultat.	Méta-analyse	S.O.

Abréviations : HA, hémagglutinine; mcg, microgramme; RIEM, Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments; S.O., sans objet; ECR, essai contrôlé randomisé; p/r, par rapport

LISTE DES ABRÉVIATIONS

<i>Abréviation</i>	<i>Terme</i>
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
É.-U.	États-Unis
ECR	Essai contrôlé randomisé
ÉEFA	Éthique, équité, faisabilité et acceptabilité
ÉI	Évènement indésirable
EP	Efficacité potentielle
ER	Efficacité réelle
FDA	Food and Drug Administration, États-Unis
FMD	Fiole multidose
HA	Hémagglutinine
IC	Intervalle de confiance
ID	Intradermique
IH	Inhibition de l'hémagglutination
IM	Intramusculaire
MAGIC	Groupe sur les méthodes et les applications pour la comparaison indirecte (Methods and Applications Group for Indirect Comparisons)
mcg	Microgrammes
MGT	Moyenne géométrique des titres
mL	Millilitre
RIEM	Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments
RR	Risque relatif (également : Rapport de risque)
SG	Syndrome grippal
S.O.	Sans objet
VII3	Vaccin trivalent inactivé contre l'influenza
VII4	Vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza

REMERCIEMENTS

La présente déclaration a été préparée par : K. Young, P. Doyon-Plourde, E. Poirier, R. Stirling, A. Sinilaite, et R. Harrison, au nom du Groupe de travail sur l'influenza du CCNI et a été approuvée par le CCNI.

Le CCNI remercie vivement les personnes suivantes de leur contribution : A. House, M. Laplante, M. Tunis, L. Zhao, et l'équipe MAGIC du RIEM

Groupe de travail sur l'influenza du CCNI

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

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

Représentants d'office : L. Whitmore (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], ASPC), A. Gartley (Direction générale de la santé des Premières Nations et des Inuits [DGSPNI], Services aux Autochtones Canada [SAC]) et J. Xiong (Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques [DMBR], Santé Canada [SC]).

Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

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

Représentants de liaison : L. M. Bucci (Association canadienne de santé publique), E. Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), A. Cohn (CDC, États-Unis), L. Dupuis (Association des infirmières et infirmiers du Canada), J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), D. Fell (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), M. Naus (Comité canadien d'immunisation) et A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada).

Représentants d'office : D. Danoff (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 (DMBR, SC), G. Poliquin (Laboratoire national de microbiologie, ASPC), V. Beswick-Escanlar (Défense nationale et Forces armées canadiennes), et T. Wong (DGSPNI, SAC).

RÉFÉRENCES

1. SCHANZER, D.L., A. MCGEER et K. MORRIS. « Statistical estimates of respiratory admissions attributable to seasonal and pandemic influenza for Canada ». *Influenza Other Respir Viruses*. 2013; 7(5):799-808.
2. SCHANZER, D.L., C. SEVENHUYSEN, B. WINCHESTER et T. MERSEREAU. « Estimating influenza deaths in Canada, 1992-2009 ». *PLOS ONE*. 2013; 8(11):e80481.
3. AGENCE DE LA SANTÉ PUBLIQUE DU CANADA. Renseignements sur l'immunisation – provinces et territoires [Internet]. Ottawa, Ontario. Date de modification : 8 juillet 2020. [consulté le 17 septembre 2020]. Accès : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/renseignements-immunisation-provinces-et-territoires.html>
4. AGENCE DE LA SANTÉ PUBLIQUE DU CANADA. Approvisionnement en vaccins contre la grippe au Canada et distribution [Internet]. Ottawa, Ontario. Date de modification : 28 avril 2017. [consulté le 17 septembre 2020]. Accès : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/approvisionnement-vaccins-contre-grippe-canada-distribution.html>
5. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Influenza vaccine viruses and reagents [Internet]. Genève, Suisse. [consulté le 17 septembre 2020]. Accès : <https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/en/>
6. COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL DE L'IMMUNISATION. Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2020–2021, Annexe A [Internet]. Ottawa : Agence de la santé publique du Canada; 2020. Accès : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins-immunisation/guide-canadien-immunisation-declaration-vaccination-antigrippale-2020-2021.html#appA>
7. ANTONY, J., P. RIOS, C. WILLIAMS, N. RAMKISSOON, S.E. STRAUS et A.C. TRICCO. Safety and effectiveness of dose-sparing strategies for seasonal influenza vaccine: a rapid scoping review of fractional dosing of the intramuscular influenza vaccine. *medRxiv*. 1^{er} janvier 2020.
8. EGUNSOLA, OLUWASEUN, JOHN TAPLIN, LIZA MASTIKHINA, JOYCE LI, DIANE LORENZETTI, LAURA E. DOWSETT, TOM NOSEWORTHY et FIONA CLEMENT. Intradermal versus intramuscular administration of influenza vaccination. University of Calgary, Health Technology Assessment Unit. Produit pour l'équipe MAGIC du RIEM. 21 juillet 2020.
9. HARRIS, R.P., M. HELFAND, S.H. WOOLF *et al.* « Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process ». *Am J Prev Med*. 2001; 20:21-35.
10. SANTÉ CANADA. MEDICAL INTERNATIONAL TECHNOLOGIES (MIT CANADA) INC. MED-JET NEEDLE FREE DRUG DELIVERY DEVICE. Numéro de l'homologation 70009. Accès : <https://health-products.canada.ca/mdall-limh/switchlocale.do?lang=fr&url=t.company.companie.active.licence.info>

11. Clinical Trial Results: A Phase IIIB, observer-blind, randomized, parallel groups, extension study to evaluate the immunogenicity and safety following a single intramuscular dose of FLUAD or Agrippal S1 influenza vaccines in healthy children previously vaccinated in the V70P5 study [Internet]. 2016 [consulté le 6 juillet 2020]. Accès : <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021644-18/results>
12. HIGGINS, J.P., D.G. ALTMAN, P.C. GÖTZSCHE, P. JÜNI, D. MOHER, A.D. OXMAN, J. SAVOVIĆ, K.F. SCHULZ, L. WEEKS et J.A. STERNE. « The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials ». *BMJ*. 18 octobre 2011; 343:d5928.
13. KRAMER, J.S., C. DURHAM, T. SCHROEDER et J.C. GARRELT. « Effectiveness of half-dose versus full-dose influenza vaccine in health care workers ». *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63(21):2111-5.
14. ENGLER, R.J., M.R. NELSON, M.M. KLOTE, M.J. VANRADEN, C.Y. HUANG, N.J. COX *et al.* « Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses ». *Arch Intern Med*. 2008; 168(22):2405-14.
15. CHUAYCHOO, B., U. KOSITANONT, N. RITTAYAMAI *et al.* « The immunogenicity of the intradermal injection of seasonal trivalent influenza vaccine containing influenza A(H1N1)pdm09 in COPD patients soon after a pandemic ». *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(7):1728-37. doi : <https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1149276>
16. NOMCGAREDE, N., H. BISCEGLIA, A. ROZIERES *et al.* « Nine µg intradermal influenza vaccine and 15 µg intramuscular influenza vaccine induce similar cellular and humoral immune responses in adults ». *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10(9):2713-20. doi : <https://dx.doi.org/10.4161/hv.29695>
17. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guidance for industry: Clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines [Internet]. 2007 [consulté le 15 juillet 2019]. Accès : <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm091990.pdf>
18. BELSHE, R.B., F.K. NEWMAN, K. WILKINS, I.L. GRAHAM, E. BABUSIS, M. EWELL et S.E. FREY. « Comparative immunogenicity of trivalent influenza vaccine administered by intradermal or intramuscular route in healthy adults ». *Vaccine*. 17 septembre 2007; 25(37-38):6755-63.
19. CHI, R.C., M.T. ROCK et K.M. NEUZIL. « Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccination in healthy older adults ». *Clinical infectious diseases*. 15 mai 2010; 50(10):1331-8.
20. SKOWRONSKI, D.M., T.S. HOTTES, M. CHONG, G. DE SERRES, D.W. SCHEIFELE, B.J. WARD, S.A. HALPERIN, N.Z. JANJUA, T. CHAN, S. SABAUDUC et M. PETRIC. « Randomized controlled trial of dose response to influenza vaccine in children aged 6 to 23 months ». *Pediatrics*. Août 2011; 128(2):e276-89.

21. LANGLEY, J.M., O.G. VANDERKOOI, H.A. GARFIELD, J. HEBERT, V. CHANDRASEKARAN, V.K. JAIN et L. FRIES. « Immunogenicity and safety of 2 dose levels of a thimerosal-free trivalent seasonal influenza vaccine in children aged 6-35 months: a randomized, controlled trial ». *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 1^{er} mars 2012; 1(1):55-63.
22. PAVIA-RUZ, N., M. ANGEL RODRIGUEZ WEBER, Y.L. LAU, E.A. NELSON, A. KERDPANICH, L.M. HUANG, P. SILAS, P. QAQUNDAH, M. BLATTER, R. JEANFREAU et P. LEI. « A randomized controlled study to evaluate the immunogenicity of a trivalent inactivated seasonal influenza vaccine at two dosages in children 6 to 35 months of age ». *Human vaccines & immunotherapeutics*. 19 septembre 2013; 9(9):1978-88.
23. HALASA, N.B., M.A. GERBER, A.A. BERRY, E.L. ANDERSON, P. WINOKUR, H. KEYSERLING, A.R. ECKARD, H. HILL, M.C. WOLFF, M.M. MCNEAL et K.M. EDWARDS. « Safety and immunogenicity of full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) compared with half-dose TIV administered to children 6 through 35 months of age ». *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 1^{er} septembre 2015; 4(3):214-24.
24. JAIN, V.K., J.B. DOMACHOWSKIE, L. WANG, O. OFORI-ANYINAM, M.A. RODRÍGUEZ-WEBER, M.L. LEONARDI, N.P. KLEIN, G. SCHLICHTER, R. JEANFREAU, B.L. HANEY et L. CHU. « Time to change dosing of inactivated quadrivalent influenza vaccine in young children: evidence from a phase III, randomized, controlled trial ». *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 1^{er} mars 2017; 6(1):9-19.
25. ROBERTSON, C.A., M. MERCER, A. SELMANI, N.P. KLEIN, R. JEANFREAU et D.P. GREENBERG. « Safety and immunogenicity of a full-dose, split-virion, inactivated, quadrivalent influenza vaccine in healthy children 6-35 months of age: a randomized controlled clinical trial ». *The Pediatric infectious disease journal*. Mars 2019; 38(3):323.
26. DELLA CIOPPA, G., T. VESIKARI, E. SOKAL, K. LINDERT et U. NICOLAY. « Trivalent and quadrivalent MF59[®]-adjuvanted influenza vaccine in young children: a dose- and schedule-finding study ». *Vaccine*. 3 novembre 2011; 29(47):8696-704.
27. ARNOU, R., P. EAVIS, J.R. DE JUANES PARDO *et al.* « Immunogenicity, large scale safety and lot consistency of an intradermal influenza vaccine in adults aged 18–60 years: Randomized, controlled, phase III trial ». *Hum.* 2010; 6(4):346-54. doi : <http://dx.doi.org/10.4161/hv.6.4.10961>
28. CARTER, C., K.V. HOUSER, G.V. YAMSHCHIKOV *et al.* « Safety and immunogenicity of investigational seasonal influenza hemagglutinin DNA vaccine followed by trivalent inactivated vaccine administered intradermally or intramuscularly in healthy adults: An open-label randomized phase 1 clinical trial ». *PLOS ONE*. 2019; 14(9). doi : <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0222178>
29. CHUAYCHOO, B., U. KOSITANONT, P. NIYOMTHONG *et al.* Comparison of immunogenicity between intradermal and intramuscular injections of repeated annual identical influenza virus strains post-pandemic (2011-2012) in COPD patients. *Hum Vaccin Immunother.* 2019; 1-9. doi : <https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2019.1692559>

30. CHUAYCHOO, B., U. KOSITANONT, N. RITTAYAMAI *et al.* « The immunogenicity of the intradermal injection of seasonal trivalent influenza vaccine containing influenza A(H1N1)pdm09 in COPD patients soon after a pandemic ». *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12(7):1728-37. doi : <https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1149276>
31. CHUAYCHOO, B., P. WONGSURAKIAT, A. NANA *et al.* « The immunogenicity of intradermal influenza vaccination in COPD patients ». *Vaccine.* 2010; 28(24):4045-51. doi : <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.04.006>
32. DELLA CIOPPA, G., U. NICOLAY, K. LINDERT *et al.* « A dose-ranging study in older adults to compare the safety and immunogenicity profiles of MF59[®]-adjuvanted and non-adjuvanted seasonal influenza vaccines following intradermal and intramuscular administration ». *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10(6):1701-10. doi : <https://dx.doi.org/10.4161/hv.28618>
33. ESPOSITO, S., C. DALENO, I. PICCIOLLI *et al.* « Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccine in children ». *Vaccine.* 2011; 29(44):7606-10. doi : <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.08.021>
34. FRENCK JR, R.W., R. BELSHE, R.C. BRADY *et al.* « Comparison of the immunogenicity and safety of a split-virion, inactivated, trivalent influenza vaccine (Fluzone[®]) administered by intradermal and intramuscular route in healthy adults ». *Vaccine.* 2011; 29(34):5666-74. doi : <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.06.010>
35. GORSE, G.J., A.R. FALSEY, C.M. JOHNSON *et al.* « Safety and immunogenicity of revaccination with reduced dose intradermal and standard dose intramuscular influenza vaccines in adults 18–64 years of age ». *Vaccine.* 2013; 31(50):6034-40. doi : <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.012>
36. HAN, S.H., J.H. WOO, F. WEBER *et al.* « Immunogenicity and safety of Intanza[®]/IDflu[®] intradermal influenza vaccine in South Korean adults: A multicenter, randomized trial ». *Human Vaccines and Immunotherapeutics.* 2013; 9(9):1971-77. doi : <http://dx.doi.org/10.4161/hv.25295>
37. HUNG, I.F., Y. LEVIN, K.K. TO *et al.* « Dose sparing intradermal trivalent influenza (2010/2011) vaccination overcomes reduced immunogenicity of the 2009 H1N1 strain ». *Vaccine.* 2012; 30(45):6427-35. doi : <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.08.014>
38. SONG, J.Y., H.J. CHEONG, J.Y. NOH *et al.* « Long-term immunogenicity of the influenza vaccine at reduced intradermal and full intramuscular doses among healthy young adults ». *Clin.* 2013; 2(2):115-9. doi : <https://dx.doi.org/10.7774/cevr.2013.2.2.115>
39. LEVIN, Y., E. KOCHBA *et* R. KENNEY. « Clinical evaluation of a novel microneedle device for intradermal delivery of an influenza vaccine: are all delivery methods the same? ». *Vaccine.* 2014; 32(34):4249-52. doi : <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.024>
40. ANSALDI, F., A. ORSI, D. DE FLORENTIIS *et al.* « Head-to-head comparison of an intradermal and a virosome influenza vaccine in patients over the age of 60: evaluation of immunogenicity, cross-protection, safety and tolerability ». *Hum Vaccin Immunother.* 2013; 9(3):591-8.

41. BOONNAK, K., J. DHITAVAT, N. THANTAMNU *et al.* « Immune responses to intradermal and intramuscular inactivated influenza vaccine among older age group ». *Vaccine*. 2017; 35(52):7339-46. doi : <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.106>
42. CHAN, T.C., I.F. HUNG, K.H. CHAN *et al.* « Immunogenicity and safety of intradermal trivalent influenza vaccination in nursing home older adults: a randomized controlled trial ». *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15(8):607.e5-12. doi : <https://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2014.05.002>
43. GARG, S., P. THONGCHAROEN, P. PRAPHASIRI *et al.* « Randomized Controlled Trial to Compare Immunogenicity of Standard-Dose Intramuscular Versus Intradermal Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in HIV-Infected Men Who Have Sex With Men in Bangkok, Thailand ». *Clin Infect Dis*. 2016; 62(3):383-91. doi : <https://dx.doi.org/10.1093/cid/civ884>
44. HUNG, I.F.N., A.J. ZHANG, K.K.W. TO *et al.* « Topical imiquimod before intradermal trivalent influenza vaccine for protection against heterologous non-vaccine and antigenically drifted viruses: A single-centre, double-blind, randomised, controlled phase 2b/3 trial ». *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(2):209-18. doi : <http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099%2815%2900354-0>
45. HUNG, I.F., A.J. ZHANG, K.K. TO *et al.* « Immunogenicity of intradermal trivalent influenza vaccine with topical imiquimod: a double blind randomized controlled trial ». *Clin Infect Dis*. 2014; 59(9):1246-55. doi : <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu582>
46. PATEL, S.M., R.L. ATMAR, H.M. EL SAHLY *et al.* « A phase I evaluation of inactivated influenza A/H5N1 vaccine administered by the intradermal or the intramuscular route ». *Vaccine*. 2010; 28(17):3025-9. doi : <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.10.152>
47. SEO, Y.B., W.S. CHOI, J. LEE *et al.* « Comparison of the immunogenicity and safety of the conventional subunit, MF59-adjuvanted, and intradermal influenza vaccines in the elderly ». *Clin Vaccine Immunol*. 2014; 21(7):989-96. doi : <https://dx.doi.org/10.1128/CVI.00615-13>
48. TSANG, P., G.J. GORSE, C.B. STROUT *et al.* « Immunogenicity and safety of Fluzone® intradermal and high-dose influenza vaccines in older adults ≥65 years of age: A randomized, controlled, phase II trial ». *Vaccine*. 2014; 32(21):2507-17. doi : <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.074>
49. VAN DAMME, P., R. ARNOU, F. KAFEJA *et al.* « Evaluation of non-inferiority of intradermal versus adjuvanted seasonal influenza vaccine using two serological techniques: a randomised comparative study ». *BMC Infect Dis*. 2010; 10:134. doi : <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-10-134>
50. ISMAIL, S.J., K. HARDY, M.C. TUNIS, K. YOUNG, N. SICARD et C. QUACH. « A framework for the systematic consideration of ethics, equity, feasibility, and acceptability in vaccine program recommendations ». *Vaccine*. 10 juin 2020.