



Le vaccin contre la grippe pandémique A(H1N1) 2009

Kenny Wong^{1,2}, Jeff Kwong^{1,2,3,4,5}

¹Institut de recherche en services de santé; ² École de santé publique Dalla Lana, Université de Toronto; ³Département de médecine familiale et communautaire, Université de Toronto; ⁴Hôpital Toronto Western, Réseau universitaire de santé Scientifique auxiliaire; ⁵Agence ontarienne de protection et de promotion de la santé

Points Clés

- Les vaccins pandémiques H1N1 produisent des réponses immunitaires meilleures que prévu.
- Les adjuvants sous forme d'émulsions huile dans l'eau, tels que l'AS03 et le MF59, augmentent considérablement l'immunogénicité du vaccin pandémique H1N1 inactivé à virion fragmenté, ce qui permet de réduire la dose d'antigène (hémagglutinine, ou HA) qui confère une protection.
- Des vaccins pandémiques H1N1 contenant des adjuvants à base d'aluminium ont eu des effets limités sur la réponse immunitaire.
- Les résultats d'un nombre limité d'études publiées et non publiées laissent croire que les estimations de l'efficacité réelle du vaccin pandémique H1N1 sont impressionnantes.
- L'innocuité globale du vaccin pandémique H1N1 a été confirmée.
- Ces résultats démontrent que pour que la protection soit convenable chez les enfants de moins de 9 ans, il faut administrer deux doses du vaccin pandémique H1N1 sans adjuvant contenant 7,5 µg d'HA à 21 jours d'intervalle ou une dose du vaccin pandémique H1N1 contenant l'adjuvant AS03 et 1,9 µg d'HA.
- Il faut reconnaître qu'il y a un compromis inhérent entre le risque à l'échelle communautaire et le risque à l'échelle individuelle.

Généralités

Depuis l'apparition et la propagation du virus de la grippe A(H1N1) pandémique (ou virus pH1N1) en mars 2009, il y a une activité grippale considérable dans le monde¹. En date du 1^{er} août 2010, plus de 214 pays et territoires d'outre-mer avaient signalé à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des cas de grippe pH1N1 confirmés en laboratoire et au moins 18 449 décès². On croit que la vaccination sera la stratégie de santé publique la plus efficace pour l'atténuation des effets et la prévention de la grippe pH1N1³, parce qu'il est probable que le virus pH1N1 commencera à se comporter comme un virus grippal saisonnier et continuera de circuler⁴.

Les organismes de réglementation d'un certain nombre de pays, dont le Canada, les États-Unis, le Royaume-Uni et l'Australie, ont déjà approuvé des vaccins pandémiques H1N1 (tableau 1)^{5,6}. Au Canada, le vaccin pandémique H1N1 contenait un antigène immunisant du virus



National Collaborating Centre
for Infectious Diseases

Centre de collaboration nationale
des maladies infectieuses

knowledge that's contagious!

Des saviors qui se transmettent!

pH1N1 (inactivé et à virion fragmenté) et l'adjuvant AS03 (émulsion huile dans l'eau)⁷. L'antigène du virus pH1N1 a été dérivé de la souche A/California/7/2009, qui avait été officiellement recommandée par l'OMS pour la fabrication de vaccins pandémiques. Un vaccin pandémique H1N1 sans adjuvant a aussi été approuvé.

GlaxoSmithKline (GSK), qui voit, en vertu d'un contrat de longue date avec le gouvernement du Canada, à ce que la capacité de production de vaccins soit suffisante pour répondre aux besoins pendant une pandémie⁸, a produit les deux types de vaccins pandémiques H1N1. Une petite quantité d'un vaccin pandémique H1N1 sans adjuvant a été aussi fabriquée par Commonwealth Serum Laboratories (CSL), une société australienne, pour permettre la vaccination rapide des femmes enceintes. Les préparatifs en vue de la production ont commencé après que l'OMS ait reconnu, à la fin d'avril 2009, le potentiel pandémique du virus H1N1⁹. Fin mai 2009, la souche semence A/California/7/2009 était mise à la disposition de GSK. La méthode de production du vaccin pandémique H1N1 était semblable à celle du vaccin contre la grippe saisonnière¹⁰. Le virus pH1N1 était d'abord injecté dans le liquide dans lequel baignent les embryons d'œufs de poules fécondés^{11, 12} pour que ces œufs soient infectés et que le virus pH1N1 s'y multiplie. Le virus pH1N1 était ensuite récolté, purifié, inactivé chimiquement et utilisé pour la production du vaccin. Comme la souche utilisée du virus pH1N1 n'était pas entrée dans la composition des vaccins antérieurs contre la grippe saisonnière, des essais cliniques ont été menés pour confirmer l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin. Le 21 octobre 2009, Santé



Canada approuvait l'utilisation du vaccin pandémique H1N1 contenant l'adjuvant AS03⁷ et, le 12 novembre 2009, celle du vaccin pandémique H1N1 sans adjuvant. Il a fallu au total environ cinq ou six mois pour produire et tester les vaccins¹³.

Les études cliniques ont montré que les adjuvants sous forme d'émulsions huile dans l'eau, tels que l'AS03, amélioreraient considérablement la réponse immunitaire au vaccin et conféraient possiblement une immunité protectrice croisée contre d'éventuels virus mutants^{14, 15}. Fait plus important, les adjuvants sous forme d'émulsions huile dans l'eau permettent d'utiliser les antigènes avec parcimonie (c'est-à-dire que les vaccins avec adjuvant exigent une moindre quantité d'antigène par dose que les vaccins sans adjuvant pour produire la même réponse immunitaire)¹⁶. L'adjuvant AS03 améliore la présentation de l'antigène aux cellules immunitaires et agit aussi comme une préparation à effet retard, l'antigène étant lentement libéré à partir du point d'inoculation. Les essais cliniques ont montré que le vaccin pré-pandémique H5N1 avec adjuvant sous forme d'émulsion huile dans l'eau avait un profil d'innocuité acceptable^{17, 18}.

Le présent examen des données probantes a pour objet de faire une synthèse des comptes rendus des études sur les vaccins pandémiques H1N1 (avec et sans adjuvant) publiés depuis le début de la pandémie de grippe H1N1 et de déterminer les répercussions des résultats au Canada. L'examen portera sur les sept éléments suivants : l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'innocuité, les effets secondaires, la posologie recommandée, l'établissement des priorités, les effets du vaccin contre la grippe de 2009-2010 sur le virus pH1N1 et la perception publique de la campagne d'immunisation contre la grippe pandémique H1N1 au Canada.

Efficacité potentielle

L'immunogénicité du vaccin antigrippal est typiquement évaluée au moyen du test d'inhibition de l'hémagglutination¹⁹. Selon des critères internationaux, les critères d'évaluation convenables sont la proportion des personnes vaccinées chez qui les titres d'anticorps selon le test d'inhibition de l'hémagglutination sont d'au moins 1:40 (taux de séroprotection, ou TSP), la proportion des personnes

vaccinées chez qui la séroconversion a été obtenue (titres d'anticorps de 1:10 avant la vaccination et de 1:40 ou plus après la vaccination) ou le titre d'anticorps a été multiplié par au moins quatre (taux de séroconversion, ou TSC), ainsi que le facteur d'augmentation de la moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGTA) (facteur de séroconversion, ou FSC)²⁰. Selon les lignes directrices de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, les recommandations pour le profil des anticorps sériques selon le test d'inhibition de l'hémagglutination chez les patients vaccinés de 65 ans ou moins sont les suivantes : TSP \geq 70 % ou TSC \geq 40 % ou FSC $>$ 2,5²¹. Les seuils correspondant chez les personnes de plus de 65 ans sont respectivement de 60 %, 30 % et 2,0.

En utilisant ces critères, de récents essais cliniques menés auprès de sujets humains ont démontré que l'immunogénicité de candidats-vaccins pandémiques était élevée (tableau 2)²²⁻²⁴. Comparativement aux vaccins pré-pandémiques prototypes H5N1, les vaccins pandémiques H1N1 produisent des réponses immunitaires meilleures que prévu⁵. Au cours d'essais cliniques, des vaccins pandémiques H1N1 sans adjuvant ont produit des taux d'anticorps possiblement suffisants chez des enfants et des adolescents (de 9 à 17 ans), des adultes (de 18 à 60 ans) et des personnes âgées ($>$ 60 ans) dans les deux semaines suivant l'administration d'une seule dose²⁵. Par contre, les données sur les enfants de moins de 9 ans indiquent systématiquement que l'immunogénicité d'une seule dose d'un vaccin pandémique H1N1 sans adjuvant est médiocre.

Les adjuvants sous forme d'émulsions huile dans l'eau, tels que l'AS03 et le MF59, augmentent considérablement l'immunogénicité du vaccin

pandémique H1N1 inactivé à virion fragmenté, ce qui permet de réduire la dose d'antigène (hémagglutinine, ou HA) qui confère une protection (tableau 2)¹⁶. Ainsi, les adjuvants sous forme d'émulsions huile dans l'eau pourraient produire une réponse immunitaire plus rapidement et à une dose d'HA inférieure que les vaccins pandémiques H1N1 sans adjuvant. Une seule dose d'un vaccin pandémique H1N1 contenant l'adjuvant AS03 a produit une réponse immunitaire suffisante chez des enfants et des adultes en bonne santé, selon des critères réglementaires établis. Par contre, des vaccins pandémiques H1N1 contenant des adjuvants à base d'aluminium ont eu des effets limités sur la réponse immunitaire²⁶, résultats qui correspondent à ceux d'études cliniques antérieures sur des vaccins H5N1 contenant des adjuvants à base d'aluminium^{27, 28}.

Il y a peu de données sur l'efficacité potentielle dans les groupes vulnérables, tels que les femmes enceintes, les Autochtones et les personnes immunodéprimées, qui souffrent d'obésité morbide ou qui présentent des troubles comorbides. Selon des résultats canadiens non publiés, l'immunogénicité est insuffisante chez les Autochtones et les personnes infectées par le VIH ayant reçu le vaccin pandémique H1N1 contenant l'adjuvant AS03 (communication personnelle, David Scheifele, Réseau de recherche sur la grippe ASPC-IRSC [RRGAI]). D'autres études devront être menées pour obtenir des données probantes sur ces groupes prioritaires.

Il faut toutefois interpréter les résultats ci-dessus avec prudence, car les tests d'inhibition de l'hémagglutination et de micro-neutralisation ne sont pas normalisés. En raison de la variabilité des

mesures des titres d'anticorps, il est difficile de comparer entre eux les résultats des diverses études²⁹.

Efficacité réelle

Les résultats des études sur l'efficacité réelle ne sont pas toujours les mêmes que ceux des essais cliniques. Toutefois, les estimations de l'efficacité réelle d'un vaccin pandémique spécifique d'une souche du virus pH1N1 qui n'a pas été touchée par la dérive génétique devraient être relativement élevées⁵. On connaîtra sous peu les résultats d'une série d'études par observation sur l'efficacité réelle du vaccin pandémique H1N1. Les résultats d'un nombre limité d'études publiées et non publiées laissent croire que les estimations de l'efficacité réelle du vaccin pandémique H1N1 sont impressionnantes (tableau 3).

Une étude cas témoin a été menée au Nouveau-Brunswick en milieu communautaire (N = 91) auprès d'enfants de moins de 10 ans présentant un syndrome grippal chez qui on avait fait un test de dépistage du virus pH1N1³⁰. Tous les enfants ont été recrutés 21 jours après le début de la campagne de vaccination contre la grippe pandémique afin que le vaccin pandémique H1N1 ait le temps de devenir efficace. Aucun des enfants inscrits (chez qui la présence du virus H1N1 avait été confirmée en laboratoire) n'avait été vacciné, mais 38 % des sujets témoins l'avaient été. En d'autres mots, une seule dose du vaccin contre la grippe pandémique H1N1 2009 (inactivé, à virion fragmenté et contenant l'adjuvant AS03 et 1,9 μ g d'HA par dose) a conféré une protection parfaite contre le virus pH1N1 (selon les tests de laboratoire) chez les enfants de moins de 10 ans. Par contre, l'efficacité réelle des vaccins contre la grippe saisonnière chez les enfants n'est en général que modérée;

selon un examen méthodique de Cochrane, l'efficacité réelle approximative du vaccin serait de seulement 59 % même après l'administration de deux doses³¹.

Au cours d'une étude allemande (N = 45 733) ayant aussi porté sur le vaccin pandémique H1N1 contenant l'adjuvant AS03, les estimations de l'efficacité réelle du vaccin (ERV) ont été très élevées chez les personnes de plus de 14 ans³². L'EVV a été estimée selon la méthode de dépistage pour l'évaluation rapide des cas de grippe pandémique chez des personnes vaccinées ou non vaccinées, au moyen de la formule $ERV = (PSVP - PSV) / PSVP(1 - PSV) \times 100 \%$, dans laquelle PSVP désigne la proportion de sujets vaccinés dans la population et PSV, la proportion de cas chez des sujets vaccinés. Les auteurs ont constaté que l'ERV était de 96,8 % chez les personnes de 14 à 59 ans et de 83,3 % chez les personnes de 60 ans et plus. Au Royaume-Uni, Simpson et ses collaborateurs ont mené une étude de cohorte rétrospective (N = 246 368) en moyen d'ensembles de données administratives en santé liées³³. Ils ont constaté que l'efficacité réelle du vaccin pandémique H1N1 était parfaite pour la prévention des hospitalisations causées par la grippe et la pneumonie. En outre, selon une étude canadienne (N = 552) fondée sur un réseau de surveillance par des médecins sentinelles de la Colombie-Britannique, de l'Alberta, de l'Ontario et du Québec, le vaccin pandémique H1N1 est efficace dans 92 % des cas pour la prévention de l'infection par le virus pH1N1³⁴.

Les études de modélisation donnent à penser que l'ERV dépend du moment de la mise en circulation des vaccins et du moment du début de la vaccination de masse relativement à la courbe de l'épidémie³⁵.

³⁶. En Ontario, la campagne de vaccination contre le virus pH1N1 a réduit le nombre de nouveaux cas d'infection par le virus pH1N1 à un coût raisonnable, même si la campagne de vaccination de masse n'a commencé qu'après la première vague de la pandémie³⁷. Si cette campagne avait commencé plus tôt, l'effet positif sur la courbe de l'épidémie de grippe pH1N1 aurait été encore plus marqué.

Comme les études sur l'ERV menées jusqu'ici sont des études par observation, une confusion résiduelle pourrait avoir biaisé les estimations de l'ERV^{38, 39}. Il faudra d'autres études pour confirmer les estimations élevées de l'ERV.

Innocuité et effets indésirables

L'évaluation du profil d'innocuité du vaccin pandémique H1N1 était une des principales priorités des essais cliniques menés par les fabricants. Pour qu'un vaccin soit homologué par les organismes de réglementation, ses avantages doivent l'emporter sur les risques possibles qui y sont associés⁸. Les résultats de certains des principaux essais cliniques menés à ce jour semblent indiquer que le vaccin pandémique H1N1 est bien toléré, car il ne cause que des réactions légères ou modérées, telles que douleur, enflure et rougeur au point d'injection, fièvre temporaire, maux de tête ou fatigue²⁵. Par conséquent, les effets indésirables associés au vaccin pandémique H1N1 sont comparables aux effets courants acceptables des vaccins contre la grippe saisonnière⁴⁰.

Roman et ses collaborateurs ont constaté que chez les personnes de 18 à 60 ans, des effets indésirables étaient plus souvent observés avec le vaccin pandémique H1N1 contenant l'adjuvant AS03 qu'avec celui ne contenant pas d'adjuvant²². Pour leur part, Waddington et ses collabo-

rateurs ont observé que le vaccin pandémique H1N1 avec adjuvant avait un plus grand pouvoir réactogène que le vaccin à virion entier chez les enfants de 6 mois à 13 ans²³. Deux doses du vaccin pandémique H1N1 avec adjuvant ont aussi eu un plus grand pouvoir réactogène qu'une seule dose, surtout chez les enfants de moins de 5 ans dont la température était de 38 °C ou plus²⁴. Les effets secondaires ont toutefois été passagers et d'intensité légère ou modérée.

L'observation de séquelles rares est une des conséquences inévitables de la vaccination de masse⁴¹. Des effets indésirables pouvant être trop rares pour être décelés même au cours d'importants essais cliniques peuvent se manifester quand des populations entières sont vaccinées. En outre, des effets indésirables peuvent survenir simultanément avec la vaccination sans que celle-ci en soit la cause. Par exemple, Black et ses collaborateurs avaient prévu 22 cas du syndrome de Guillain-Barré (SGB) par suite de la vaccination de 10 millions de personnes, même si le vaccin n'augmentait pas le risque du syndrome⁴². Par conséquent, il est important de connaître l'incidence de fond des effets indésirables possibles pour évaluer l'innocuité du vaccin pandémique H1N1. Aux États-Unis, selon le *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS), il y a eu 0,8 cas de SGB de plus par million de personnes vaccinées, incidence semblable à celle observée avec les vaccins contre la grippe saisonnière⁴³. Le nombre de cas de SGB observé a semblé être inférieur au nombre de cas prévu, ce qui donne à penser qu'il n'y a pas de lien significatif⁴⁴. Au Canada, il y a eu 1,2 cas de SGB par million de personnes vaccinées⁴⁵.

L'allergie aux œufs est une source particulière d'inquiétude en raison du risque d'exposition aux protéines d'œuf résiduelles que peut contenir le vaccin vu son procédé de fabrication. Toutefois, des études donnent à penser que les personnes qui présentent une légère allergie aux œufs peuvent recevoir le vaccin pandémique H1N1 en toute innocuité quand des précautions convenables sont prises^{46, 47}.

En résumé, l'innocuité globale du vaccin pandémique H1N1 a été confirmée. Le nombre de cas de SGB signalé au cours des campagnes de vaccination de l'automne 2009 a été faible et inférieur à l'incidence de fond⁴⁸. Au cours des 12 prochains mois, des études devraient permettre d'obtenir plus de détails sur le profil d'innocuité du vaccin pandémique H1N1.

Posologie recommandée

Les premiers comptes rendus indiquaient que l'immunogénicité était convenable chez les enfants et les adolescents (9 à 17 ans), les adultes (18 à 60 ans) et les personnes âgées (> 60 ans) deux semaines après l'administration d'une seule dose du vaccin pandémique H1N1 (tableau 2)²⁵, qu'il s'agisse du vaccin à virion fragmenté sans adjuvant contenant 15 µg d'HA par dose ou du vaccin contenant un adjuvant sous forme d'émulsion huile dans l'eau et 5,25 ou 7,5 µg d'HA par dose. Plennevaux et ses collaborateurs ont par exemple constaté qu'une seule dose du vaccin pandémique H1N1 sans adjuvant et contenant 15 µg d'HA produisait en trois semaines des titres d'anticorps protecteurs contre la grippe chez 98 % des adultes en santé et 93 % des personnes âgées en santé⁴⁹. De la même façon, une seule dose du vaccin pandémique H1N1 contenant l'adjuvant AS03 et 5,25 µg d'HA ou une seule dose du vaccin pandémique H1N1 contenant l'adjuvant MF59 et

7,5 µg d'HA produisait une séroconversion chez respectivement 98 et 92 % des adultes en santé²².

Par contre, les données sur l'immunogénicité ont systématiquement démontré que deux doses du vaccin pandémique H1N1 sans adjuvant contenant 7,5 µg d'HA étaient nécessaires pour obtenir des titres d'anticorps protecteurs chez les enfants de moins de 9 ans²⁵. Liang et ses collaborateurs ont notamment signalé qu'il y avait des titres d'anticorps protecteurs chez seulement 76,7 % des enfants de 3 à 12 ans ayant reçu une seule dose²⁶. Après l'administration d'une seconde dose, 97,7 % des enfants étaient considérés protégés contre la grippe. Par contre, Carmona et ses collaborateurs ont signalé qu'une dose du vaccin pandémique H1N1 contenant l'adjuvant AS03 et 1,9 µg d'HA produisait des titres d'anticorps protecteurs chez 100 % des enfants dans les 12 jours suivant son administration²⁴. Ces résultats démontrent que pour que la protection soit convenable chez les enfants de moins de 9 ans, il faut administrer deux doses du vaccin pandémique H1N1 sans adjuvant contenant 7,5 µg d'HA à 21 jours d'intervalle ou une dose du vaccin pandémique H1N1 contenant l'adjuvant AS03 et 1,9 µg d'HA.

Waddington et ses collaborateurs ont constaté que pour une même dose d'HA, le taux de séroconversion avait été de 99,3 % avec un vaccin pandémique H1N1 contenant l'adjuvant AS03, par rapport à seulement 78,2 % avec un vaccin sans adjuvant²³. De plus, Roman et ses collaborateurs ont conclu qu'un vaccin contenant l'adjuvant AS03 et 5,25 µg d'HA conférait la même immunité protectrice qu'un vaccin sans adjuvant contenant 21 µg d'HA, ce qui donne à penser que l'adjuvant AS03 permet d'utiliser les anti-

gènes avec parcimonie²². Par contre, l'évaluation des vaccins pandémiques H1N1 contenant des adjuvants à base d'aluminium a révélé qu'ils étaient moins immunogènes que les vaccins sans adjuvant^{26, 50}.

Établissement des priorités

Comme la capacité de production des vaccins pandémiques était insuffisante pour couvrir les besoins de l'ensemble de la population au début de la seconde vague de la pandémie de 2009, un des aspects importants de la planification pandémique consistait à déterminer l'ordre de priorité des groupes à vacciner⁵¹. Il y avait trois grandes stratégies de vaccination contre la grippe pH1N1 :

- i) vaccination des enfants d'âge scolaire pour réduire la propagation de la grippe dans la communauté (stratégie fondée sur le taux d'attaque selon l'âge)
- ii) vaccination des personnes les plus exposées à la grippe grave pour réduire la morbidité et la mortalité (stratégie fondée sur le risque) et
- iii) vaccination des travailleurs de la santé pour assurer la stabilité de l'infrastructure sanitaire pendant la pandémie⁵².

Les enfants et les adolescents jouent un rôle prépondérant dans la transmission de la grippe. Loeb et ses collaborateurs ont mené un essai avec randomisation par grappes au cours duquel des enfants et des adolescents de communautés huttériennes ont été randomisés pour être vaccinés contre la grippe saisonnière⁵³. Ils ont constaté que l'immunisation des enfants et des adolescents produisait une réduction significative de la morbidité grippale chez les membres de la communauté qui n'avaient pas été immunisés, ce qui correspond aux résultats de plusieurs études par

Groupes à vacciner en priorité

- Au début de la campagne de vaccination, l'Agence de la santé publique du Canada était d'avis que la vaccination serait la plus bénéfique pour les groupes et les populations suivants :
- les personnes de moins de 65 ans atteintes d'une maladie chronique;
- les femmes enceintes;
- les enfants de six mois à moins de cinq ans;
- les personnes vivant dans des communautés éloignées ou isolées;
- les travailleurs de la santé participant aux mesures d'intervention pandémique ou assurant la prestation de services de santé essentiels;
- les personnes de la maisonnée et les aidants ou professionnels de la santé s'occupant de personnes malades à risque élevé qui ne peuvent pas être immunisées ou dont le système immunitaire pourrait ne pas répondre au vaccin;
- les populations que l'on estime par ailleurs être à risque élevé.

http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerter/h1n1/faq/faq_rg_h1n1-fvv-fra.php

observation^{54, 55}. Des études de modélisation mathématique donnent aussi à penser que la vaccination des enfants est la meilleure stratégie pour ralentir la propagation de la maladie^{56, 57, 58}. Toutefois, la protection indirecte de la communauté par la vaccination des enfants seulement pourrait être une stratégie dangereuse, car on peut réduire le nombre d'hospitalisations et de décès en vaccinant directement les personnes chez qui le risque d'issues néfastes est le plus élevé, ainsi que les professionnels de la santé susceptibles d'avoir des contacts avec ces personnes⁵¹. Tuite et ses collaborateurs ont élaboré un modèle qui laissait croire que la vaccination des personnes les plus exposées aux issues néfastes réduisait systématiquement le nombre d'hospitalisations, d'admissions aux soins intensifs et de décès⁵².

Pour la vaccination, l'ordre de priorité doit être déterminé en fonction du moment où le vaccin est disponible et de la quantité de vaccin disponible

par rapport à l'évolution de la pandémie (communication personnelle, Babak Pourbohloul, BC Centre for Disease Control). Il est plus efficace de vacciner directement les personnes chez qui le risque d'issues néfastes est le plus élevé que de compter sur la protection indirecte de l'immunité collective quand les taux de transmission sont élevés, quand il y a de nombreuses introductions du virus, ou quand les campagnes de vaccination sont tardives⁵⁹.

Même si l'Agence de la santé publique du Canada avait déclaré qu'il y aurait suffisamment de doses du vaccin pandémique H1N1 pour vacciner tous les Canadiens qui devaient ou voulaient l'être⁶⁰, il était, d'un point de vue logistique, impossible de vacciner tout le monde au même moment en raison des contraintes d'approvisionnement et de distribution⁶¹. On a donc d'abord vacciné les groupes chez qui l'immunisation était le plus susceptible d'être utile (soit les personnes chez qui le risque

d'issues néfastes était le plus élevé) : personnes de moins de 65 ans souffrant d'une maladie chronique sous-jacente, femmes enceintes, enfants de 6 à 59 mois, contacts familiaux et soignants des personnes à risque élevé qui ne pouvaient être immunisées (p. ex. enfants de moins de 6 mois), habitants de régions ou communautés éloignées et isolées et travailleurs de la santé. Les personnes de 65 ans et plus n'ont pas été vaccinées en priorité parce qu'on supposait qu'elles étaient déjà porteuses d'anticorps dirigés contre le virus pH1N1 en raison d'une exposition antérieure, et donc que les taux d'attaque seraient inférieurs chez elles^{7, 62}. Comme les provinces et territoires devaient adapter ces recommandations à leur situation, l'ordre de priorité n'a pas été le même partout. Dans d'autres pays, par exemple aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Australie, les recommandations relatives aux groupes devant recevoir le vaccin pandémique H1N1 en priorité étaient en général fondées sur le même raisonnement (tableau 4)^{63, 64}.

Il faut reconnaître qu'il y a un compromis inhérent entre le risque à l'échelle communautaire et le risque à l'échelle individuelle. Par exemple, la détermination de l'ordre de priorité en fonction du taux d'attaque selon l'âge peut être avantageuse pour la population, mais n'est pas optimale pour un individu. Les enfants sont responsables de la transmission dans la majorité des cas, mais selon les recommandations actuelles, les enfants d'âge scolaire ne sont pas un groupe prioritaire, car ce n'est pas chez eux que le virus pH1N1 risque le plus de causer une infection ou des complications graves. Un des obstacles possibles vient du fait que l'utilité personnelle et l'incitation à la vaccination sont plus grandes chez les personnes âgées que chez les enfants⁶⁵.

Effet du vaccin contre la grippe saisonnière 2009-2010 sur le virus pH1N1

Plusieurs études ont porté sur le lien entre la vaccination contre la grippe saisonnière et l'immunogénicité du vaccin pandémique H1N1 et conclu que l'immunité protectrice que confère le vaccin contre la grippe pandémique H1N1 était moindre chez les enfants et les adultes qui avaient déjà reçu le vaccin contre la grippe saisonnière. Nolan et ses collaborateurs ont constaté que chez les enfants ayant déjà reçu le vaccin trivalent contre la grippe saisonnière, la réponse immunitaire au vaccin pandémique H1N1 était moindre⁶⁶. En effet, chez les enfants qui avaient reçu le vaccin contre la grippe saisonnière 2009, le titre d'anticorps produit

par le vaccin pandémique H1N1 était de 151,1 (IC de 95 % : 126,4, 183,0), par rapport à 215,4 (IC de 95 % : 179,3, 258,8) chez ceux qui n'avaient pas été vaccinés contre la grippe saisonnière. De la même façon, Roman et ses collaborateurs ont constaté qu'après l'administration du vaccin pandémique H1N1 contenant l'adjuvant AS0S, la MGTA était inférieure chez les adultes qui avaient auparavant été vaccinés contre la grippe saisonnière²². En effet, 21 jours après l'administration du vaccin pandémique H1N1 avec adjuvant, la MGTA était de 446,3 (IC de 95 % : 281,9, 706,8) chez les adultes déjà vaccinés contre la grippe

saisonnière, par rapport à 626,4 (IC de 95 % : 453,3, 865,6) chez ceux qui ne l'avaient pas été.

Plusieurs études épidémiologiques canadiennes ont révélé que la vaccination contre la grippe saisonnière 2009-2010 était associée à un risque accru de grippe pandémique H1N1 confirmée en laboratoire⁶⁷. Toutefois, on ne pouvait exclure la possibilité qu'un biais attribuable à une confusion résiduelle puisse expliquer le lien. Les études menées à l'étranger (soit aux États-Unis et au Mexique) n'ont pas toutes donné les mêmes résultats^{68, 69}. D'autres études devront donc être menées pour en savoir davantage sur ce lien.

Perception publique de la campagne d'immunisation canadienne contre la grippe pandémique H1N1

Malgré de bonnes intentions, la campagne canadienne d'immunisation contre la grippe pandémique H1N1 a été un échec sur plusieurs plans selon le public, surtout pour ce qui est des messages des autorités de la santé publique et de la distribution du vaccin⁶¹. Des messages conflictuels sur l'approvisionnement en vaccins ont été source de confusion pour le grand public. L'Agence de la santé publique du Canada avait promis que tous les Canadiens désirant être vaccinés pourraient l'être. Toutefois, quand les vaccins pandémiques H1N1 ont commencé à être distribués, la priorité a été accordée aux personnes souffrant de troubles comorbides sous-jacents. Les messages transmis aux Canadiens sur l'innocuité du vaccin pandémique H1N1 avec adjuvant ont été confus et inadéquats. Mais ce sont surtout les limites du procédé de fabrication des vaccins antigrippaux à partir d'œufs de poule qui ont nui à la campagne de vaccination pendant

la pandémie de grippe H1N1, celle-ci n'ayant commencé qu'une fois la seconde vague en cours au Canada⁷⁰.

Il faut de toute urgence régler le problème mondial que pose le délai actuel de production des vaccins. Le Canada est en partie responsable de ce problème systémique, mais il doit aussi tirer d'importantes leçons de la façon dont il a mené la campagne d'immunisation contre la pandémie de grippe H1N1 de 2009. Les deux versions du vaccin pandémique H1N1 et les différences d'une province/d'un territoire à l'autre pour ce qui est des groupes à vacciner en priorité ont semé la confusion dans le grand public. Pour assurer le succès d'une campagne de vaccination et atténuer les effets d'une pandémie, la vaccination doit être opportune et efficace et s'accompagner de la communication de messages uniformes par tous les paliers de gouvernement. Ces facteurs sont déterminants pour l'ac-

ception du vaccin et doivent être pris en considération pour améliorer la préparation en vue des pandémies à venir.

“Malgré de bonnes intentions, la campagne canadienne d'immunisation contre la grippe pandémique H1N1 a été un échec sur plusieurs plans selon le public...”

Tableau 1. Survol de campagnes de vaccination contre la grippe pandémique dans le monde

Pays	Fabricant	Vaccin	Adjuvant	Administration	Teneur en hémagglutinine	Nombre de doses
Canada	GSK	Arepanrix	AS03	Injection intramusculaire	3,75 µg	Plus de 10 ans 1 dose de 0,5 mL
					1,87 µg	6 mois à 9 ans 2 doses de 0,25 mL
		Vaccin monovalent	Aucun	Injection intramusculaire	15 µg	Femmes enceintes 1 dose de 0,5 mL
	CSL Limited	Panvax	Aucun	Injection intramusculaire	15 µg	Femmes enceintes 1 dose de 0,5 mL
États-Unis	CSL Limited	Vaccin monovalent	Aucun	Injection intramusculaire	15 µg	Plus de 10 ans 1 dose de 0,5 mL 36 mois à 9 ans 2 doses de 0,5 mL
					7,5 µg	6 mois à 35 mois 2 doses de 0,25 mL
	Novartis Vaccines et Diagnostics Limited	Vaccin monovalent	Aucun	Injection intramusculaire	15 µg	Plus de 10 ans 1 dose de 0,5 mL 4 à 9 ans 2 doses de 0,5 mL
	Sanofi Pasteur, Inc.	Vaccin monovalent	None	Injection intramusculaire	15 µg	Plus de 10 ans 1 dose de 0,5 mL 36 mois à 9 ans 2 doses de 0,5 mL
					7,5 µg	6 mois à 3 ans 2 doses de 0,25 mL
	MedImmune LLC	Vaccin monovalent	Aucun	Intranasale, 0,1 mL par narine	* 106,5-7,5 UFF virus grippal vivant atténué	2 à 9 ans 2 doses de 0,21 mL 10 à 49 ans 1 dose de 0,21 mL
Royaume-Uni	Baxter	Celvapan	Aucun	Injection intramusculaire	7,5 µg	Plus de 6 mois 2 doses de 0,5 mL
	GSK	Pandemrix	AS03	Injection intramusculaire	3,75 µg	Plus de 10 ans 2 doses de 0,5 mL
					1,87 µg	6 mois à 9 ans 2 doses de 0,25 mL
Australie	CSL Limited	Panvax	Aucun	Injection intramusculaire	15 µg	Plus de 10 ans 1 dose de 0,5 mL
					15 µg	3 ans à moins de 10 ans 2 doses de 0,5 mL
					7,5 µg	6 mois à moins de 3 ans 2 doses de 0,25 mL

Tableau 2. Sommaire des essais cliniques menés chez l'humain sur les vaccins contre la grippe pandémique H1N1 de 2009

Type de vaccin (souche)	Adjuvant	Teneur en HA (µg)	Population (N)	Schéma	Pourcentage des sujets ayant des titres donnés (dose +/- adjuvant)		Résultats	Référence
Monovalent, inactivé, virion fragmenté (A/California/7/2009)	AS03	5,25, 21	Sujets en santé de 18 à 60 ans (130)	1 dose	IH ≥ 40 : 98,2 (5,25+) 98,4 (21-)		Le vaccin contenant 5,25 µg et l'AS03 et le vaccin contenant 21 µg sans adjuvant ont produit des titres d'anticorps protecteurs suffisants, ce qui indique que l'AS03 permet d'utiliser les antigènes avec parcimonie.	Roman et coll. (2010) ²²
Monovalent, inactivé, virion fragmenté (A/California/7/2009)	AS03	7,5	Sujets de 6 mois à 13 ans (937)	2 doses à 21 jours d'intervalle	IH ≥ 32 après la 1 ^{re} dose : N/D N/D	IH ≥ 32 après la 2 ^e dose : 99,3 (7,5+) 78,2 (7,5-)	Deux doses de 7,5 µg du vaccin avec adjuvant sont plus immunogènes que le vaccin à virion entier sans adjuvant, surtout chez les sujets de moins de 3 ans.	Waddington et coll. (2010) ²³
Monovalent, inactivé, virion fragmenté (A/California/7/2009)	AS03	1,9, 3,75	Sujets en santé de 6 à 35 mois (157)	2 doses à 21 jours d'intervalle	IH ≥ 40 après la 1 ^{re} dose : 100 (1,9+) 100 (3,75+)	IH ≥ 40 après la 2 ^e dose : 100 (1,9+) 100 (3,75+)	Une dose de 1,9 µg du vaccin contenant l'AS03 est très immunogène chez les enfants.	Carmona et coll. (2010) ²⁴
Monovalent, inactivé, virion fragmenté (A/California/7/2009)	AS03	3,75	Autochtones canadiens (138)	1 dose	IH ≥ 40 : 99,3 (3,75+)		Une dose de 3,75 µg du vaccin avec adjuvant a produit des titres d'anticorps protecteurs chez des Autochtones canadiens.	Communication personnelle, David Scheifele, Réseau de recherche sur la grippe ASPC-IRSC [RRGAI]
Monovalent, inactivé, virion fragmenté (A/California/7/2009)	AS03	3,75	Porteurs du VIH	2 doses à 21 jours d'intervalle	IH ≥ 40 après la 1 ^{re} dose : 81 (3,75+)	IH ≥ 40 après la 2 ^e dose : 94 (3,75+)	Une dose de 3,75 µg du vaccin avec adjuvant a été immunogène, mais la 2 ^e dose a significativement accru la protection.	Communication personnelle, Curtis Cooper et David Scheifele, Réseau de recherche sur la grippe ASPC-IRSC [RRGAI]
Monovalent, inactivé, virion fragmenté (A/California/7/2009)	MF59	7,5, 15, 30	Sujets de 18 à 50 ans (176)	2 doses à 21 jours d'intervalle	IH ≥ 40 après la 1 ^{re} dose : 92 (7,5+) 77 (15+) 72 (15-) 63 (30-)	IH ≥ 40 après la 2 ^e dose : 100 (7,5+) 92 (15+) 79 (15-) 74 (30-)	Une dose de 3,75 µg du vaccin avec adjuvant a produit des titres d'anticorps protecteurs. Le vaccin avec adjuvant a été plus immunogène que le vaccin sans adjuvant.	Clark et coll. (2009) ⁷¹
Monovalent, inactivé, virion fragmenté (A/California/7/2009)	Hydroxyde d'aluminium	7,5, 15, 30	Sujets en santé de 3 ans et plus (12 691)	2 doses à 21 jours d'intervalle	IH ≥ 40 après la 1 ^{re} dose : 69,5 (7,5+) 81,2 (15+) 86,8 (30+) 86,5 (7,5-) 89,7 (15-) 93,8 (30-)	IH ≥ 40 après la 2 ^e dose : 89,6 (7,5+) 95,0 (15+) 98,6 (30+) 97,0 (7,5-) 98,1 (15-) 98,5 (30-)	Une dose de 7,5 µg du vaccin sans adjuvant a produit des titres d'anticorps protecteurs chez les adolescents et les adultes. Il faut probablement deux doses de 7,5 µg du vaccin sans adjuvant pour que la réponse immunitaire soit suffisante chez les sujets de 3 à 12 ans. L'ajout d'hydroxyde d'aluminium a été sans effet.	Liang et coll. (2009) ²⁶

Tableau 2. Sommaire des essais cliniques menés chez l'humain sur les vaccins contre la grippe pandémique H1N1 de 2009

Type de vaccin (souche)	Adjuvant	Teneur en HA (µg)	Population (N)	Schéma	Pourcentage des sujets ayant des titres donnés (dose +/- adjuvant)		Résultats	Référence
Monovalent, inactivé, virion fragmenté (A/California/7/2009)	Phosphate d'aluminium	6	i) Sujets en santé de 18 à 60 ans (203) ii) Sujets en santé de plus de 60 ans (152)	1 dose	IH ≥ 40 après la 1 ^{re} dose : i) 74,3 (6+) ii) 61,3 (6+)		Une dose de 6 µg du vaccin avec adjuvant a été immunogène dans les deux groupes d'âge.	Vajo et coll. (2010) ⁷²
Monovalent, inactivé, virion fragmenté (A/California/7/2009)	Aluminium	7,5, 15, 30	Sujets de 3 à 77 ans (2200)	2 doses à 21 jours d'intervalle	IH ≥ 40 après la 1 ^{re} dose : 61,2 (7,5+) 76,1 (15+) 85,5 (30+) 86,9 (15-) 89,1 (30-)	IH ≥ 40 après la 2 ^e dose : 92,1 (7,5+) 94,7 (15+) 97,8 (30+) 97,1 (15-) 98,1 (30-)	Une dose de 15 µg du vaccin sans adjuvant a produit des titres d'anticorps protecteurs chez les adolescents et les adultes. Il faut probablement deux doses de 15 µg du vaccin sans adjuvant pour que la réponse immunitaire soit suffisante chez les sujets de 3 à 12 ans et de plus de 65 ans. L'ajout d'hydroxyde d'aluminium a été sans effet.	Zhu et coll. (2009) ⁵⁰
Monovalent, inactivé, virion fragmenté (A/California/7/2009)	Aucun	15, 30	Sujets de 6 mois à 9 ans (370)	2 doses à 21 jours d'intervalle	IH ≥ 40 après la 1 ^{re} dose : 92,5 (15-) 97,7 (30-)	IH ≥ 40 après la 2 ^e dose : 100 (15-) 100 (15-)	Une dose de 15 µg du vaccin sans adjuvant a été suffisante pour produire une réponse immunitaire.	Nolan et coll. (2010) ⁶⁶
Monovalent, inactivé, virion fragmenté (A/California/7/2009)	Aucun	7,5, 15, 30	i) Sujets en santé de 6 à 35 mois (229) ii) Sujets en santé de 3 à 9 ans (245) iii) Sujets en santé de 18 à 64 ans (497) iv) Sujets en santé de 65 ans et plus (352)	2 doses à 21 jours d'intervalle	IH ≥ 40 après la 1 ^{re} dose : i) 45 (7,5-) 50 (15-) N/D (30-) ii) 69 (7,5-) 75 (15-) N/D (30-) iii) 95 (7,5-) 98 (15-) 100 (30-) iv) 94 (7,5-) 93 (15-) 95 (30-)	IH ≥ 40 après la 2 ^e dose : N/D	Une dose de 7,5 µg du vaccin sans adjuvant a été immunogène chez les adultes et les personnes âgées. Il faut probablement deux doses de 7,5 µg du vaccin sans adjuvant pour protéger les sujets de moins de 9 ans.	Plennevaux et coll. (2010) ⁴⁹
Monovalent, inactivé, virion fragmenté (A/California/7/2009)	Aucun	30	Sujets en santé i) 1 à 2 ans ii) 3 à 5 ans iii) 6 à 9 ans	2 doses à 21 jours d'intervalle	IH ≥ 40 après la 1 ^{re} dose : i) 36,2 % ii) 52,5 % iii) 56,7 %	IH ≥ 40 après la 2 ^e dose : i) 87,7 % ii) 86,9 % iii) 90,0 %	Il faut probablement deux doses de 30 µg du vaccin sans adjuvant pour protéger les sujets de moins de 9 ans.	Lu et coll. (2010) ⁷³
Monovalent, inactivé, virion fragmenté (A/California/7/2009)	Aucun	15, 30	Sujets en santé de 18 à 64 ans (240)	2 doses à 21 jours d'intervalle	IH ≥ 40 après la 1 ^{re} dose : 95 (15-) 89,1 (30-)	IH ≥ 40 après la 2 ^e dose : 98,3 (15-) 96,5 (30-)	Une dose de 15 µg du vaccin sans adjuvant a été suffisante pour protéger les adultes.	Greenberg et coll. (2009) ⁷⁴

Tableau 3. Sommaire des études récentes sur l'efficacité réelle du vaccin pandémique H1N1

Plan	Lieu	Population (N)	Critère d'évaluation	Facteurs de rajustement	Estimation de l'efficacité réelle du vaccin	Référence
Cas témoin	Nouveau-Brunswick, Canada	Sujets de 6 mois à 9 ans (91)	Grippe pandémique H1N1 confirmée en laboratoire	Âge supérieur à 35 mois, appartenance aux Premières nations, vaccination contre la grippe saisonnière et hospitalisation	100 %	Van Buynder et coll. (2010) ³⁰
Cas témoin	Colombie-Britannique, Alberta, Ontario, Québec	Tous les patients des médecins sentinelles (552)	Grippe pandémique H1N1 confirmée en laboratoire	Âge, trouble comorbide, province, moment du recueil de l'échantillon et semaine de survenue du syndrome grippal	92 %	Skowronski et coll. (2010) ³⁴
Cohorte	Écosse, Royaume-Uni	Tous les patients de 41 cabinets de médecine générale (246 368)	Hospitalisation en raison d'une pneumonie et d'une grippe	Âge, sexe, privation, appartenance à un groupe de morbidité à risque	100 %	Simpson et coll. (2010) ³³
Surveillance post-commercialisation (méthode de dépistage)	Allemagne	Sujets de 14 ans et plus (45 733)	Grippe pandémique H1N1 confirmée en laboratoire	Aucun	De 14 à 59 ans 96,8 % Plus de 60 ans 83,3 %	Wichmann et coll. (2010) ³²

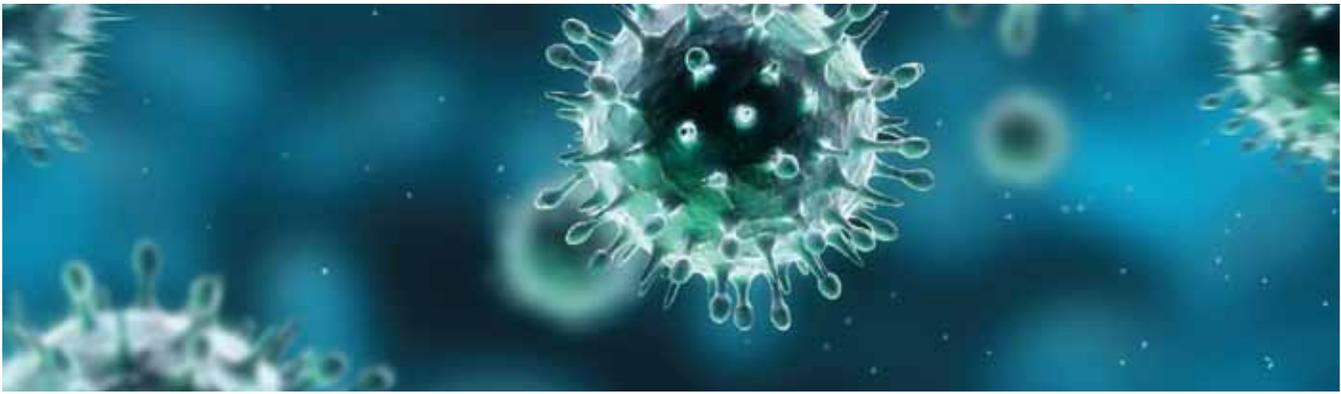
Tableau 4. Recommandations relatives aux groupes à vacciner en priorité contre la grippe pandémique H1N1

Organisation mondiale de la santé (Groupe consultatif stratégique d'experts de la vaccination)	Canada (Agence de la santé publique du Canada)	États-Unis (Centers for Disease Control and Prevention/Advisory Committee on Immunization Practices) – Approvisionnement abondant	Royaume-Uni (Service national de la santé)	Australie (gouvernement australien, ministère de la Santé et du Vieillessement)
Personnes de plus de 6 mois qui souffrent d'une maladie chronique	Personnes de moins de 65 ans qui souffrent d'une maladie chronique	Personnes de 25 à 64 ans qui souffrent d'une maladie chronique	Personnes de 6 mois à 65 ans qui souffrent d'une maladie chronique	Enfant et adultes qui souffrent d'une maladie chronique
Femmes enceintes	Femmes enceintes	Femmes enceintes	Femmes enceintes	Femmes enceintes
Enfants en santé	Enfants de 6 mois à moins de 5 ans	Enfants de 6 mois à 4 ans	Enfants de 6 mois à moins de 5 ans (décembre 2009 à mars 2010)	Enfants d'écoles ou d'établissements exclusivement pour enfants en difficulté
Travailleurs de la santé	Travailleurs de la santé	Travailleurs de la santé	Travailleurs de la santé et sociaux	Travailleurs de la santé et sociaux
Personnes en santé de 15 à 65 ans et personnes âgées (> 65 ans)	Contactés familiaux et soignants des personnes à risque élevé qui ne peuvent être immunisées (personnes qui vivent avec un enfant de moins de 6 mois ou dont le système immunitaire est affaibli)	Personnes qui vivent avec un enfant de moins de 6 mois ou qui s'occupent d'un enfant de cet âge	Contactés familiaux de personnes immunodéprimées	Personnes qui vivent avec un enfant de moins de 6 mois ou qui s'occupent d'un enfant de cet âge
	Habitants de régions ou de communautés éloignées ou isolées	Personnes de 6 mois à 24 ans	Personnes de plus de 65 ans qui souffrent d'une maladie chronique	Autochtones habitant des régions ou communautés éloignées et isolées ou communautés où il y a des personnes vulnérables
				Personnes modérément ou très obèses (IMC > 35)

Références

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: influenza activity - United States, August 30, 2009-March 27, 2010, and composition of the 2010-11 influenza vaccine. *MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report* 2010 Apr 16;59(14):423-430.
- Organisation mondiale de la santé (OMS). Pandemic H1N1 (2009) - update 10. Adresse : http://www.who.int/csr/don/2010_07_23a/en/index.html. Consultation : 20 juillet 2010.
- Ferguson N, Cummings D, Fraser C, Cajka J, Cooley P, Burke D. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006;442(7101):448-52.
- CIDRAP (Centre for Disease Research and Policy) News. WHO says H1N1 pandemic is over. 2010. Adresse : <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/influenza/swineflu/news/aug1010who.html>. Consultation : 2 août 2010.
- Johansen K, Nicoll A, Ciancio BC, Kramarz P. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines in the European Union. *Euro Surveill: Bulletin européen sur les maladies transmissibles = European Communicable Disease Bulletin* 2009;14(41):19361.
- Organisation mondiale de la santé (OMS). Vaccin contre le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 – conclusions et recommandations de la réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, octobre 2009. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 4 déc. 2009;84(49):505-508.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Document d'orientation sur l'utilisation du vaccin monovalent inactivé contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009. Adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/vacc/monovacc/intro-fra.php>. Consultation : 20 juillet 2010.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Réglementation du vaccin contre la grippe H1N1. 2010. Adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/faq/faq_rg_h1n1-fvv-fra.php. Consultation : 30 oct. 2010.
- GlaxoSmithKline. GlaxoSmithKline Inc. Appearance before the standing committee on health. 2009. Adresse : http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/PNL_Hearing_Remarks_Oct_26th_ENG.pdf. Consultation : 1^{re} août 2010.
- Organisation mondiale de la santé (OMS). Process of Influenza Development and Production. Adresse : http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/Fluvaccvirusselection.pdf. Consultation : 1^{re} août 2010.
- GlaxoSmithKline. GSK's flu vaccine development process. Adresse : <http://www.gsk.com/media/flu/GSK-Flu-Vaccine-Production-Process.pdf>. Consultation : 20 juillet 2010.
- GlaxoSmithKline. Background: Egg-based vs. cell-based influenza vaccine production. 2005. Adresse : http://www.gsk.com/press_archive/press2005/flu_background.pdf. Consultation : 20 juillet 2010.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Processus de développement d'un vaccin - Virus H1N1. 2009. Adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/h1n1bck-fra.php>. Consultation : 20 juillet 2010.
- Baras B, Stittelaar K, Simon J, Thoolen R, Mossman S, Pistor F, et al. Cross-protection against lethal H5N1 challenge in ferrets with an adjuvanted pandemic influenza vaccine. *PLoS ONE* 2008;3(e1401).
- Leroux-Roels G. Prepandemic H5N1 influenza vaccine adjuvanted with AS03: a review of the pre-clinical and clinical data. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2009 Aug;9(8):1057-1071.
- Atmar RL, Keitel WA. Adjuvants for pandemic influenza vaccines. *Current Topics in Microbiology & Immunology* 2009;333:323-344.
- Rumke H, Bayas J, de Juanes J, Caso C, Richardus JH, Campins M, et al. Safety and reactogenicity profile of an adjuvanted H5N1 pandemic candidate vaccine in adults within a phase III safety trial. *Vaccine* 2008;26(19):2378-2388.
- Levie K, Leroux-Roels I, Hoppenbrouwers K, Kervyn A, Vandermeulen C, Forgas S, et al. An adjuvanted, low-dose, pandemic influenza A (H5N1) vaccine candidate is safe, immunogenic, and induces cross-reactive immune responses in healthy adults. *Journal of Infectious Diseases* 2008;198(9):642-649.
- Keitel W, Atmar RL. Vaccines for Pandemic Influenza: Summary of Recent Clinical Trials. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 2009;333:431-47.
- Baylor NW, Houn F. Considerations for licensure of influenza vaccines with pandemic and prepandemic indications. *Current Topics in Microbiology & Immunology* 2009;333:453-470.
- FDA. Guidance for Industry: Clinical data needed to support the licensure of pandemic influenza vaccines. 2007b.
- Roman F, Vaman T, Gerlach B, Markendorf A, Gillard P, Devaster JM. Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without AS03A-adjuvant: preliminary report of an observer-blind, randomised trial. *Vaccine* 2010 Feb 17;28(7):1740-1745.
- Waddington C, Walker W, Oeser C, Reiner A, John T, Wilkins S, et al. Safety and immunogenicity of AS03B adjuvanted split virion versus non-adjuvanted whole virion H1N1 influenza vaccine in UK children aged 6 months-12 years: open label, randomised, parallel group, multicentre study. *BMJ* 2010;340(c2649).
- Carmona A, Omeñaca F, Tejedor JC, Merino JM, Vaman T, Dieussaert I, Gillard P, Arístegui J. Immunogenicity and safety of AS03-adjuvanted 2009 influenza H1N1 vaccine in children 6-35 months. *vaccine* 2010;28(36):5837-5844.
- Girard MP ea. Report of the 6th meeting on the evaluation of pandemic influenza vaccines in clinical trials World Health Organization, Geneva, Switzerland, 17-18 February 2010. *Vaccine* 2010 Oct 4; 28(42):6811-20.
- Liang XF, Wang HQ, Wang JZ, Fang HH, Wu J, Zhu FC, et al. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010 Jan 2;375(9708):56-66.
- Bresson J, Perronne C, Launay O, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: phase I randomised trial. *Lancet* 2006;367:1657-64.
- Ehrlich HJ, Muller M, Oh HM, et al. A clinical trial of a whole-virus H5N1 vaccine derived from cell culture. *N Engl J Med* 2008;358:2573-84.
- Fiore AE, Neuzil KM. 2009 influenza A(H1N1) monovalent vaccines for children. *JAMA* 2010 Jan 6;303(1):73-74.
- Van Buynder P, Dhaliwal J, Van Buynder J, Couturier C, Minvill-LeBlanc M, Garceau R, et al. Protective effect of single-dose adjuvanted pandemic influenza vaccine in children. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 2010;4(4).
- Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Harnden A, Jefferson T, Matheson N, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1(CD004879).

32. Wichmann O, Stocker P, Poggensee G, Altmann D, Walter D, Hellenbrand W, et al. Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 breakthrough infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009-2010. *Euro Surveill* 2010;15(18):pii=19561.
33. Simpson C, Ritchie L, Robertson C, Sheikh A, McMenamin J. Vaccine effectiveness in pandemic influenza-primary care reporting (VIPER): an observational study to assess the effectiveness of pandemic influenza A (H1N1) vaccine. *Health Technology Assessment* 2010;14(34):313-346.
34. Skowronski D, Janjua N, De Serres G, et al. Effectiveness of AS03-adjuvanted pandemic H1N1 vaccine: case-control evaluation based on the sentinel surveillance system in Canada, fall 2009. *British Medical Journal* 2010 (sous presse).
35. Khazeni N, Hutton D, Garber A, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Vaccination Against Pandemic Influenza (H1N1) 2009. *Ann Intern Med* 2009;151:829-839.
36. Sypsa V, Pavlopoulou I, Hatzakis A. Use of an inactivated vaccine in mitigating pandemic influenza A(H1N1) spread: a modelling study to assess the impact of vaccination timing and prioritisation strategies. *Euro Surveillance: Bulletin européen sur les maladies transmissibles = European Communicable Disease Bulletin* 2009;14(41):19356.
37. Sander B, Bauch C, Fisman D, et al. Is a mass immunization program for pandemic (H1N1) 2009 good value for money? Evidence from the Canadian Experience. *Vaccine* 2010;28(38):6210-20.
38. Fireman B, Lee J, Lewis N, Bembom O, van der LM, Baxter R. Influenza vaccination and mortality: differentiating vaccine effects from bias. *American Journal of Epidemiology* 2009;170(5):650-6.
39. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Neuzil KM, Weiss NS. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *International Journal of Epidemiology* 2006;35(2):337-44.
40. Pfeifer D, Alfonso C, Wood D. Defining the safety profile of pandemic influenza vaccines. *Lancet* 2010 Jan 2;375(9708):9-11.
41. Organisation mondiale de la santé (OMS). Innocuité des vaccins contre la grippe pandémique- Grippe pandémique H1N1 2009: actualités en bref n°16. Adresse : http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091119/fr/index.html. Consultation : 26 juillet 2010.
42. Black S, Eskola J, Siegrist CA, Halsey N, Macdonald N, Law B, et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet* 2009 Dec 19;374(9707):2115-2122.
43. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preliminary Results: Surveillance for Guillain-Barré Syndrome After Receipt of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine ---United States, 2009-2010. *MMWR* 2010;59(Early Release):1-5.
44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Safety of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccines - United States, October 1-November 24, 2009. *MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report* 2009 Dec 11; 58(48): 1351-1356..
45. Agence de la santé publique du (ASPC). Rapport de surveillance du vaccin - Les effets secondaires suivant l'immunisation. 2010. Adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/alerte-alerte/h1n1/vacc/addeve-fra.php> Consultation : Oct 30, 2010.
46. Nasser S, Brathwaite N, BSACI Standards of Care Committee. Swine flu vaccination in patients with egg allergy. *Clin Exp Allergy* ;39(9):1288-90.
47. Gagnon R, Primeau MN, Des Roches A, Lemire C, Kagan R, Carr S, Ouakki M, Benoît M, De Serres G, PHAC-PCR Influenza Research Network (CIIRN). Safe vaccination of patients with egg allergy with an adjuvanted pandemic H1N1 vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(2):317-323.
48. Huang WT, Chuang JH, Kuo SH. Monitoring the safety of pandemic H1N1 vaccine. *Lancet* 2010 Apr 3;375(9721):1164.
49. Plennevaux E, Sheldon E, Blatter M, Reeves-Hoche MK, Denis M. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomised controlled phase 2 trials. *Lancet* 2010 Jan 2;375(9708):41-48.
50. Zhu FC, Wang H, Fang HH, Yang JG, Lin XJ, Liang XF, et al. A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. *N Engl J Med*. 2009 Dec 17;361(25):2414-2423.
51. Schwartz B, Orenstein WA. Prioritization of pandemic influenza vaccine: rationale and strategy for decision making. *Current Topics in Microbiology & Immunology* 2009;333:495-507.
52. Tuite A, Fisman D, Kwong J, Greer A. Optimal pandemic influenza vaccine allocation strategies for the canadian population. *PLoS One* 2010;5(5):e10520. doi:10.1371/journal.pone.0010520.
53. Loeb M, Russel M, Moss L, et al. Effects of Influenza Vaccination in Children on Infection Rates in Hutterite Communities: A Randomized Trial. *JAMA* 2010;303(10):943-950.
54. Piedra P, Gaglani M, Kozinetz C, Herschler G, Fewlass C, Harvey D, et al. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine* 2005;23(23):1540-8.
55. Ghendon Y, Kaira A, Elshina G. The effect of mass influenza immunization in children on morbidity of the unvaccinated elderly. *Epidemiology and Infection* 2006;134(1):71-8.
56. Medlock J, Galvani AP. Optimizing influenza vaccine distribution. *Science* 2009 Sep 25;325(5948):1705-1708.
57. Germann T, Kadau K, Longini IJ, Macken C. Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:5935-5640.
58. Weycker D, Edelsberg J, Halloran M, Longini I, Nizam A, Ciuryla V, et al. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. *Vaccine* 2005;23(10):1284-93.
59. Bansal S, Pourbohloul B, Meyers L. A Comparative Analysis of Influenza Vaccination Programs. *PLoS Med* 2006;3(10):e387. doi:10.1371/journal.pmed.0030387.
60. Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Vaccin contre la grippe H1N1. 2009. Adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/alerte-alerte/h1n1/faq/faq_rg_h1n1-fv-fra.php. Consultation : 1^{er} août 2010.
61. Low D, McGeer A. Pandemic (H1N1) 2009: assessing the response. *CMAJ* 2010. doi: 10.1503/cmaj.100900
62. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N.Engl.J.Med*. 2009 Nov 12;361(20):1945-1952.
63. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: swine influenza A (H1N1) infections--California and Texas, April 2009. *MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report* 2009 May 1;58(16):435-437.
64. Chlibek R, Anca I, Andre F, et al. Central European Vaccination Advisory Group (CEVAG) guidance statement on recommendations for 2009 pandemic influenza A(H1N1) vaccination. *Vaccine* 2010;28(22):3758-66.



65. Galvani A, Reluga T, Chapman G. Long-standing influenza vaccination policy is in accord with individual self-interest but not with utilitarian optimum. *PNAS* 2007;104(13):5692-5697.
66. Nolan T, McVernon J, Skeljo M, Richmond P, Wadia U, Lambert S, et al. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A(H1N1) vaccine in infants and children: a randomized trial. *JAMA* 2010 Jan 6;303(1):37-46.
67. Skowronski DM, De Serres G, Crowcroft NS, Janjua NZ, Boulianne N, et al. Association between the 2008–09 Seasonal Influenza Vaccine and Pandemic H1N1 Illness during Spring–Summer 2009: Four Observational Studies from Canada. *PLoS Med* 2010;7(4):e1000258. doi:10.1371/journal.pmed.1000258.
68. Kelly H, Grant K. Interim analysis of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Australia: surveillance trends, age of infection and effectiveness of seasonal vaccination. *Euro Surveillance: Bulletin européen sur les maladies transmissibles = European Communicable Disease Bulletin* 2009 Aug 6;14(31).
69. Iuliano AD, Reed C, Guh A, Desai M, Dee DL, Kutty P, et al. Notes from the field: outbreak of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus at a large public university in Delaware, April–May 2009. *Clinical Infectious Diseases* 2009 Dec 15;49(12):1811-1820.
70. Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Sommaire de la surveillance de l'influenza pour la semaine se terminant le 16 janvier 2010. Ottawa (ON). Adresse : www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/09-10/w02_10/index-fra.php. Consultation : 26 octobre 2010.
71. Clark TW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, Groth N, et al. Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med*. 2009 Dec 17;361(25):2424-2435.
72. Vajo Z, Tamas F, Sinka L, Jankovics I. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009-10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2010 Jan 2;375(9708):49-55.
73. Lu CY, Shao PL, Chang LY, Huang YC, Chiu CH, Hsieh YC, Lin TY, Huang LM. Immunogenicity and safety of a monovalent vaccine for the 2009 pandemic influenza virus A (H1N1) in children and adolescents. *Vaccine* 2010;28(36):5864-5870.
74. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleson C, Bennet J, et al. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med*. 2009 Dec 17;361(25):2405-2413.



National Collaborating Centre
for Infectious Diseases

Centre de collaboration nationale
des maladies infectieuses

413-445 AVENUE ELLICE, WINNIPEG, MB R3B 3P5
204.943.0051
NCCID@ICID.COM
WWW.CCNML.CA

La production du présent document a été rendue possible grâce à la contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada.
Les opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de l'Agence de la santé publique du Canada.