



Place du Fluzone HD dans le programme de vaccination contre la grippe au Québec

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

RÉDACTEURS

Rodica Gilca

Gaston De Serres

Nicole Boulianne

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

MISE EN PAGES

Marie-France Richard

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 2^e trimestre 2016
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-550-75285-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2016)

Table des matières

Liste des tableaux	II
Liste des sigles et acronymes	III
Résumé	1
1 Contexte	2
2 Fardeau de l'influenza chez les personnes âgées	2
3 Efficacité du vaccin trivalent inactivé (VTI) à dose standard parmi les personnes âgées	3
3.1 Immunogénicité	4
3.2 Efficacité vaccinale (EV)	4
4 Vaccin Fluzone HD	5
4.1 Composition et présentation	5
4.2 Comparaison de l'immunogénicité du vaccin Fluzone HD à celle du vaccin Fluzone SD	5
4.2.1 Immunogénicité dans des populations spécifiques	6
4.2.2 Effet de la vaccination antérieure	6
4.3 Comparaison de l'efficacité vaccinale du vaccin Fluzone HD à celle du vaccin Fluzone SD - efficacité vaccinale relative (EVR)	7
4.3.1 Critère de supériorité du Fluzone HD par rapport au Fluzone SD	7
4.3.2 EVR contre les infections symptomatiques	7
4.3.3 EVR par âge, présence ou non de maladie sous-jacente et fragilité	8
4.3.4 EVR contre les événements sévères associés à une hospitalisation	9
4.3.5 EVR parmi les résidents des CHSLD	9
4.3.6 EVR et EV sur le terrain	9
4.4 Réactogénicité et sécurité	10
4.5 Coût-efficacité	10
5 Conclusion	11
Références	12

Liste des tableaux

Tableau 1	Critères d'immunogénicité pour l'homologation des vaccins influenza pour les personnes âgées.....	4
Tableau 2	Résumé des résultats de l'étude de Falsey <i>et al.</i>	6
Tableau 3	TMG et proportion de séroprotection pour le sous-type A(H1N1) parmi les participants ayant reçu Fluzone HD ou Fluzone SD	7
Tableau 4	Résumé des résultats de l'essai clinique randomisé	8

Liste des sigles et acronymes

ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHSLD	Centre d'hébergement et de soins de longue durée
CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
EV	Efficacité vaccinale
EVR	Efficacité vaccinale relative
FDA	Food and Drug Administration
HI	Inhibition des hémagglutinines
HD	Haute dose
IC	Intervalle de confiance
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
SAG	Syndrome d'allure grippale
SD	Dose standard
TND	<i>Test-negative design</i>
TMG	Titre moyen géométrique
VTI	Vaccin trivalent inactivé

Résumé

Le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a invité le Comité sur l'immunisation du Québec à se prononcer sur la pertinence d'ajouter le vaccin Fluzone à haute dose dans le programme de vaccination contre la grippe au Québec. Cette demande faisait suite à l'homologation du vaccin Fluzone à haute dose au Canada en septembre 2015 pour la vaccination des personnes âgées de 65 ans et plus. Le vaccin Fluzone à haute dose a été homologué aux États-Unis en décembre 2013 pour les personnes du même âge sur la base d'une immunogénicité supérieure au vaccin Fluzone à dose standard et une sécurité acceptable, conditionnellement à la conduite des études confirmant l'efficacité clinique.

Le Comité sur l'immunisation du Québec a examiné les éléments les plus importants, afin de soutenir la prise de décision concernant l'achat de vaccins pour la saison 2016-2017. Le seul essai clinique randomisé disponible à ce jour a montré une efficacité vaccinale de Fluzone à haute dose à prévenir les infections influenza-confirmés de 24 % par rapport au Fluzone à dose standard parmi les personnes âgées de 65 ans et plus. Le programme d'immunisation contre l'influenza au Québec vise à réduire les complications, les hospitalisations et les décès prématurés au sein des populations vulnérables. Des preuves scientifiques solides quant à l'efficacité vaccinale du vaccin Fluzone à haute dose contre les hospitalisations et les décès dans ces populations ne sont pas disponibles à ce jour.

Certaines préoccupations ont été identifiées, dont la possibilité que la diminution de l'efficacité vaccinale lors des administrations du vaccin contre la grippe à chaque année soit plus prononcée pour le vaccin à haute dose que pour le vaccin à dose standard. Étant donné qu'une proportion considérable des personnes âgées au Québec reçoive le vaccin contre l'influenza à chaque année, l'impact de la diminution de l'efficacité vaccinale lors des vaccinations répétées si le vaccin SD était remplacé par le vaccin HD pourrait être important au niveau populationnel.

Les analyses économiques disponibles à ce jour sont celles effectuées par le manufacturier et présentent plusieurs limites ayant comme conséquence la surestimation du bénéfice potentiel de l'utilisation du vaccin Fluzone à haute dose par rapport aux coûts attendus.

Le Comité sur l'immunisation du Québec conclut que les éléments nécessaires pour appuyer une recommandation concernant l'ajout du Fluzone à haute dose dans le programme de vaccination contre la grippe au Québec sont insuffisants à ce jour. Avant de pouvoir se prononcer, le Comité sur l'immunisation du Québec aurait besoin des données concernant l'efficacité vaccinale du Fluzone à haute dose chez les personnes avec vaccination répétée, ainsi que d'une analyse économique utilisant des paramètres raisonnables et ajustés à l'épidémiologie de l'influenza au Québec.

1 Contexte

À la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS), le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) a été invité à se prononcer sur la pertinence d'ajouter le vaccin Fluzone à haute dose (*High-Dose*, HD) dans le programme de vaccination contre la grippe au Québec

Le vaccin Fluzone HD a été homologué au Canada en septembre 2015 pour la vaccination des personnes âgées de 65 ans et plus. Il a été homologué aux États-Unis en décembre 2013 pour les personnes du même âge sur la base d'une immunogénicité supérieure au vaccin Fluzone à dose standard (SD) et une sécurité acceptable, conditionnellement à la conduite des études confirmant l'efficacité clinique.

Les éléments connus à ce jour sur le vaccin Fluzone HD qui pourraient soutenir une prise de décision quant à sa place dans le programme de vaccination contre la grippe au Québec sont présentés ci-après.

2 Fardeau de l'influenza chez les personnes âgées

Il est reconnu que le taux d'attaque de l'influenza parmi les personnes âgées est plus bas que celui observé parmi les patients plus jeunes et les enfants. Cependant, les données de bonne qualité estimant le taux d'attaque d'une infection par l'influenza parmi les personnes âgées sont limitées. Le taux d'attaque de l'influenza parmi les personnes de ≥ 65 ans souvent cité dans la littérature est de 9 %. Ce chiffre est basé sur les données sérologiques parmi les personnes ayant reçu un placebo dans un essai clinique randomisé mené pendant une seule saison (1991-92) chez les personnes de ≥ 60 ans dont 90 % avaient moins de 75 ans. Dans cette étude, 90/911 (9 %) des participants ayant reçu un placebo ont eu une sérologie positive pour l'influenza; alors que seulement 38/911 (4,2 %) ont présenté des symptômes respiratoires[1]. Dans une étude prospective récente menée dans des ménages de l'Angleterre pendant 5 saisons grippales et incluant environ 5 500 personnes-saisons, la fréquence des infections symptomatiques confirmées par un test PCR influenza-positif parmi les personnes non vaccinées de ≥ 65 ans variait entre 0 % ($n = 90$, 2007-08) et 2,3 % ($n = 118$, 2006-07)[2]. Les essais cliniques randomisés

récents comparant un vaccin contenant un adjuvant ou le vaccin HD au vaccin trivalent inactivé (VTI) à dose standard ayant inclus plusieurs dizaines de milliers de participants âgés suivis pendant les saisons grippales avec confirmation virologique ont observé un taux d'attaque d'infections symptomatiques à influenza de l'ordre de $< 1-2$ % parmi les participants ayant reçu un VTI[3-4]. Advenant une EV des VTI de 50 %, on pourrait déduire que les taux d'attaque de l'influenza seraient tout au plus de 2-4 %, dans la population âgée non vaccinée. À noter que dans toutes les études mentionnées plus haut, les infections symptomatiques n'ont pas nécessairement mené à une consultation médicale.

Les personnes plus fragiles pourraient avoir moins d'exposition et des taux d'attaque moins élevés[5]. Le taux d'attaque pourrait être plus grand dans les CHSLD lors des éclosions influenza.

Même si le taux d'attaque chez les personnes âgées est plus bas que chez les sujets plus jeunes, les complications associées à l'influenza se retrouvent en plus grande proportion chez les personnes de ≥ 65 ans.

De manière générale, la majorité des hospitalisations dues à l'influenza pendant les saisons grippales est observée parmi les personnes âgées[6-13]. Au Québec, pendant les saisons grippales avec prédominance de la souche d'influenza A(H3N2), plus des deux tiers de toutes les hospitalisations avec une infection influenza confirmée ont été observés parmi les personnes âgées de ≥ 65 ans (dont plus de 75 % étaient des personnes de ≥ 75 ans)[12, 14]. La proportion d'hospitalisations de personnes âgées de ≥ 65 ans est cependant moins importante pendant les saisons grippales avec prédominance de la souche d'influenza A(H1N1) (1/3 des hospitalisations dues à l'influenza au Québec pendant la saison 2013-14, dont plus de la moitié avaient ≥ 75 ans[13]). Le taux d'hospitalisation chez les personnes de ≥ 65 ans estimé en utilisant des méthodes statistiques indirectes basées sur le calcul de l'excès de morbidité observé pendant la circulation des virus influenza varie de 186/100 000 à 1 103/100 000 selon la saison et la méthode utilisée[9, 15]. Une des principales raisons pour recourir à ces méthodes utilisant les fichiers administratifs d'hospitalisations, de mortalité et les données de laboratoire de circulation d'influenza est le manque d'études avec recherche systématique et exhaustive du virus de l'influenza parmi

les patients susceptibles de présenter une infection influenza ou des complications à la suite d'une infection influenza. Ces estimations ont besoin d'être validées par des observations directes[16]. À partir des données d'une étude prospective avec recherche systématique du virus de l'influenza, en ajustant pour la proportion de patients testés pour l'influenza et pour l'échantillonnage, nous avons estimé au Québec un taux d'hospitalisation attribuable à l'influenza chez les personnes de ≥ 65 ans variant de 44/100 000 (correspondant à 554 personnes au Québec) en 2011-2012 à 269/100 000 (correspondant à 3 515 personnes) en 2012-2013[17]. Une telle analyse n'est pas disponible pour l'instant pour la saison 2014-15 qui a été l'une des plus sévères de la dernière décennie[14]. On pourrait cependant déduire des résultats observés en 2014-15 et des taux calculés pour les saisons antérieures, un taux d'hospitalisation maximal d'environ 750/100 000 parmi les personnes de ≥ 65 ans au Québec. Compte tenu de l'EV nulle du vaccin influenza à prévenir les hospitalisations dues à la souche prédominante A(H3N2) parmi les personnes âgées au cours de la saison 2014-15[18], le taux d'hospitalisation estimé correspondrait à un taux d'hospitalisation parmi les personnes âgées non vaccinées. La comparaison des taux d'hospitalisation de l'étude prospective avec les valeurs estimées en utilisant des méthodes statistiques utilisées par les CDC et l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) montre que les estimations indirectes pourraient surestimer les hospitalisations attribuables à l'influenza chez les personnes âgées[17]. Plusieurs causes auraient pu contribuer à cette discordance, la principale raison étant le fait que ce sont des études écologiques basées sur la corrélation statistique entre le nombre d'hospitalisations et les données de circulation des virus de l'influenza au niveau populationnel qui ne reflète pas nécessairement ce qui est observé au niveau individuel. Plus précisément, certains des facteurs qui auraient pu contribuer aux différences entre les résultats de l'étude prospective et les estimations obtenues en utilisant les méthodes statistiques indirectes sont : la violation de certaines hypothèses à la base des modèles utilisés; la qualité des données-sources utilisées (par exemple, l'utilisation de données de circulation du virus de l'influenza agrégées pour tous les groupes d'âge au lieu de données par groupe d'âge), ainsi que le manque d'ajustement pour d'autres facteurs pouvant expliquer l'augmentation de la morbidité respiratoire pendant

l'hiver (température, autres virus respiratoires)[16-17]. Une seule autre étude prospective parmi les personnes de ≥ 65 ans menée aux États-Unis a calculé un taux moyen de 123/100 000 pour les trois saisons grippales étudiées (2006-07 à 2008-09)[19].

La grande majorité des décès dus à l'influenza pendant les saisons grippales mesurés dans les études prospectives et estimés en utilisant les méthodes indirectes sont observés parmi les personnes âgées[6-14]. Le taux de mortalité attribuable à l'influenza pour les personnes de ≥ 65 ans estimé par les CDC pour la période 1976-77 à 2006-07 est de 66/100 000 (variations entre 8 et 121/100 000)[20]; celui estimé par l'ASPC était de 109/100 000 pour la période de 1989-90 à 1998-99[21], et de 96/100 000 (variations entre 27 et 159/100 000) pour la période de 1994-95 à 1999-2000[22]. Similairement au taux d'hospitalisation, ces estimés ont été obtenus en utilisant des méthodes statistiques indirectes basées sur des postulats qui ne sont pas toujours respectés et qui n'ont pas été validés par des observations directes. La létalité parmi les personnes de ≥ 65 ans hospitalisées pour une infection influenza confirmée se situe entre 2 et 8 %[6, 11-13, 23].

3 Efficacité du vaccin trivalent inactivé (VTI) à dose standard parmi les personnes âgées

L'immunogénicité et l'efficacité vaccinale du vaccin Fluzone HD ont été estimées en le comparant avec un vaccin à dose standard (SD). Ainsi, les données dont on dispose à ce jour quantifient le bénéfice additionnel de vacciner avec un vaccin HD par rapport à un vaccin SD. Il est important de connaître la valeur de référence, afin de pouvoir bien interpréter l'impact populationnel du vaccin HD.

Tableau 1 Critères d'immunogénicité pour l'homologation des vaccins influenza pour les personnes âgées

Critère	Agence européenne (≥ 60ans)[24]	FDA (≥ 65ans)[25]
Vaccin saisonnier		
Séroconversion	> 30 % participants	Limite inférieure (LI) de l'IC à 95 % bilatéral ≥ 30 %
Séroprotection	> 60 % participants	LI de l'IC à 95 % bilatéral ≥ 30 %
Ratio des TMG	> 2,0	Non disponible
Exigence	Au moins un des 3 critères	Les 2 doivent être respectés
Comparaison 2 vaccins : Supériorité ou non-infériorité statistique*		
Séroconversion		LI de l'IC à 95 % bilatéral de la différence de séroconversion des 2 vaccins (HD-SD) > 10 % pour au moins 2 souches; si non démontré pour une des souches, elle doit démontrer une non-infériorité = LI de l'IC à 95 % bilatéral >-10 %
Ratio des TMG (RTMG)		LI de l'IC à 95 % bilatéral du RTMG postvaccinal HD/SD > 1,5 pour au moins 2 souches; si non démontré pour une des 2 souches, elle doit démontrer une non-infériorité LI) de l'IC à 95 % bilatéral > 0,67

TMG : titre moyen géométrique.

* Critères établis pour l'homologation du vaccin Fluzone HD par la FDA[26-27].

3.1 Immunogénicité

L'immunogénicité est traditionnellement mesurée par le niveau d'anticorps produits en réponse aux antigènes inclus dans le vaccin en utilisant le test d'inhibition des hémagglutinines (HI). La séroconversion est mesurée par la proportion de participants avec une augmentation multipliant par quatre le titre d'anticorps présent avant la vaccination. La séroprotection est la proportion de participants ayant un titre de $\geq 1:40$, ce qui représente une réduction du risque d'influenza de 50 %. Ce critère a été établi il y a plusieurs décennies en se basant sur des études menées chez de jeunes adultes en bonne santé qui avaient été infectés par des virus atténués[28]. Dans une synthèse des réponses immunologiques de 31 études du VTI à dose standard menées entre 1986 et 2002, la probabilité de séroconversion ou séroprotection après la vaccination chez les personnes âgées était 2-4 fois moindre que chez les adultes plus jeunes[29]. Étant donné qu'on ne connaît pas le seuil de séroprotection chez les personnes âgées, il est difficile d'établir une corrélation entre un taux d'anticorps et la protection contre une issue clinique.

Cependant, même en l'absence d'un seuil protecteur chez les personnes âgées, des critères d'immunogénicité pour l'homologation des vaccins ont été établis et sont présentés ci-dessous (tableau 1).

3.2 Efficacité vaccinale (EV)

Deux synthèses systématiques n'ont pas réussi à identifier d'études de bonne qualité estimant l'EV du VTI standard chez les personnes âgées[30-31]. Beyer *et al.*[32] ont effectué une révision de l'analyse Cochrane[30] en se basant sur la distribution des EV rapportées dans les études qui avaient été exclues par les auteurs de la revue Cochrane à cause de plusieurs limites, entre autres l'utilisation des issues non confirmées pour l'influenza. Beyer *et al.* estiment ainsi l'EV pour les syndromes d'allure grippale à environ 40 %. Selon une révision récente de 43 études, moins de 25 % des patients présentant un SAG sont positifs pour l'influenza[33]. Il est donc impossible de prévenir 40 % de tous les SAG en utilisant un vaccin contre l'influenza si seulement 25 % de ces SAG sont causés par l'influenza.

Le seul essai clinique randomisé chez les personnes âgées de ≥ 60 ans[1] mené il y a 25 ans a calculé une EV contre les infections influenza confirmées (symptomatiques + asymptomatiques) de 55 % (IC à 95 %, 23 % à 72 %) chez les personnes âgées de 60-69 ans; et de 13 % (IC à 95 %, -51 % à 61 %) chez les personnes âgées de ≥ 70 ans.

Une méta-analyse basée sur 35 études répertoriées jusqu'en juillet 2014 utilisant une approche test-négatif (*test-negative design*, TND) a calculé chez les personnes âgées de ≥ 60 ans pendant les saisons grippales une EV contre les consultations SAG influenza-positifs (avec ou sans hospitalisation) de 52 % (IC 95 % 41 à 61 %) pendant les saisons avec un bon appariement des souches; et de 46 % (IC 95 % 22 à 48 %) pendant les saisons avec appariement sous-optimal[34].

Une autre analyse de 14 études de cohorte a montré qu'en ajustant pour différents biais potentiels l'EV à prévenir les SAG passait de 45 % (IC 95 % 22 à 61) à 36 % (IC 95 % à 21-68); l'EV à prévenir les hospitalisations pour influenza/pneumonie de 33 % (IC 95 % 23 à 43) à 15 % (IC95 % 6 à 40); et l'EV à prévenir la mortalité toute cause de 49 % (IC 95 % 35 à 60) à 36 % (IC95 % 8 à 56)[35]. L'exercice fait par les auteurs montre que les valeurs d'EV sont plus basses quand on tient compte des facteurs de confusion potentiels. Cependant, l'ajustement utilisé était incomplet. Ainsi, il serait impossible de réduire de 36 % la mortalité toute cause avec un vaccin contre l'influenza si seulement 5 %-10 % de la mortalité toute cause est due à l'influenza[36-37]. Par ailleurs, Beyer et al. dans leur ré-analyse de la revue Cochrane ont estimé l'EV contre les décès toutes causes à 48 % (IC 95 %, 47 à 50 %)[32]. Dans une étude sur 9 saisons grippales, Fireman *et al.*[37] ont estimé l'EV à prévenir les décès dus à l'influenza parmi les personnes âgées en essayant de distinguer les effets du vaccin, des effets du biais de sélection dû au fait que les personnes en meilleure santé sont plus souvent vaccinées contre l'influenza. Ils ont estimé l'EV contre les décès toute cause à 4,6 % (IC 95 %, 0,7 à 8,3 %). Étant donné que l'excès de mortalité attribuable à l'influenza dans une population non vaccinée pendant la saison grippale a été estimé par les auteurs à 9,8 %, l'EV contre le décès dû à l'influenza a été estimée à 47 % (4,6 %/9,8 %).

Ainsi, la vraie EV contre l'influenza d'un VTI à dose standard chez les personnes âgées est difficile à cerner, mais il est prudent d'assumer une EV de l'ordre de tout au plus 50 % pour les issues spécifiques pendant les saisons avec un bon appariement des souches vaccinales.

4 Vaccin Fluzone HD

4.1 Composition et présentation

Fluzone HD est un vaccin trivalent à base de virions fragmentés produit par Sanofi Pasteur[38]. Il est présenté dans une suspension transparente et légèrement opalescente dans une seringue pré-remplie destinée à une injection intramusculaire. Chaque dose de 0,5 ml contient 60 mcg HA de chacune des trois souches d'influenza recommandées par l'OMS pour un total de 180 mcg HA par dose, ≤ 100 mcg de formaldéhyde et ≤ 250 mcg d'éthoxylate d'octylphénol. On n'utilise pas de préservatif ni d'antibiotique dans le processus de fabrication.

4.2 Comparaison de l'immunogénicité du vaccin Fluzone HD à celle du vaccin Fluzone SD

Une étude multicentrique randomisée à double insu comparant l'immunogénicité de Fluzone HD à celle de Fluzone SD chez des personnes âgées de ≥ 65 ans a été à la base de l'homologation du vaccin Fluzone HD aux États-Unis[26]. L'étude a été effectuée en 2006-07, les participants jugés stables sur le plan médical étaient recrutés dans la communauté, les immunodéficiences et les cancers actifs étaient exclus; l'âge moyen des participants était de 73 ans (étendue 65-97 ans). Les anticorps étaient mesurés à 28 jours après l'administration du vaccin Fluzone HD (n = 2 576) ou SD (n = 1 275). Les résultats de l'étude sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 Résumé des résultats de l'étude de Falsey *et al.*[26, 38]

Souche	TMG post-vaccination		Ratio TMG	Séroconversion, %		Différence séroconversion	Critère de supériorité respecté
	Fluzone HD n = 2 576	Fluzone SD n = 1 275	HD/SD (IC 95 %)	Fluzone HD n = 2 576	Fluzone SD n = 1 275	HD-SD (IC 95 %)	
A(H1N1)	115,8	67,3	1,7 (1,6-1,8)	48,6	23,1	25,4 (22,4-28,5)	Oui
A(H3N2)	608,9	332,5	1,8 (1,7-2,0)	69,1	50,7	18,4 (15,1-21,7)	Oui
B	69,1	52,3	1,3 (1,2-1,4)	41,8	29,9	11,8 (8,6-15,0)	non

L'étude a rencontré les critères prédéfinis pour la supériorité en lien avec les ratios des TMG (limite inférieure de l'IC à 95 % < 1,5) et les taux de séroconversion (> 10 %) pour 2 souches incluses dans le vaccin (H1N1) et (H3N2). Le critère de non-infériorité a été démontré pour la souche du sous-type B du vaccin. L'étude a aussi montré une augmentation significative des TMG et de la proportion de séroconversion chez les patients âgés de ≥ 75 ans (n = 896) et chez ceux ayant des maladies cardio-pulmonaires (n = 1 807) ayant reçu le vaccin HD par rapport au vaccin SD.

Des augmentations significatives mais hétérogènes dans la réponse d'anticorps conférée par des vaccins HD en comparaison avec les VTI disponibles pour les personnes âgées ont été rapportées dans plusieurs autres études avant et post-homologation[4, 39-42]. Une meilleure réponse immunologique chez les femmes a été observée dans certaines études[26, 39-40].

4.2.1 IMMUNOGÉNÉICITÉ DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

Résidents des CHSLD

Dans un essai clinique randomisé mené en 2011-12 et 2012-13 par Nace *et al.*, 187 résidents des CHSLD ont reçu le Fluzone SD (n = 98) ou le Fluzone HD (n = 89), 26 % des sujets ont participé pendant les 2 saisons[42]. Pour que les résidents soient inclus dans l'étude, il fallait qu'ils aient l'âge de ≥ 65 ans et qu'ils aient besoin de l'aide dans au moins 2 activités essentielles de la vie quotidienne; les exclusions comprenaient l'immunosuppression et une espérance de vie de < 6 mois. L'âge moyen des participants était de 87 ans. Les TMG et la séroprotection étaient significativement plus élevés chez les personnes ayant reçu le vaccin HD comparés à celles ayant reçu le vaccin SD pour les souches A(H3N2) et B pendant les 2 saisons et pour la souche A(H1N1) seulement pendant la première saison

(2011-12). À noter que pour le sous-type A(H1N1), la même souche pandémique A/California/07/2009(H1N1) était incluse dans le vaccin pendant les 2 saisons à l'étude. Des détails additionnels sont présentés au point 4.2.2.

Immunosupprimés

On a observé une meilleure séroprotection et des TMG plus élevés après l'administration du vaccin Fluzone HD que du vaccin Fluzone SD parmi les patients VIH+ de tout âge[43].

4.2.2 EFFET DE LA VACCINATION ANTÉRIEURE

Plusieurs études d'immunogénicité ont observé une moindre réponse chez les patients ayant reçu un vaccin contre l'influenza pendant les saisons grippales antérieures, par rapport à ceux qui ne l'ont pas reçu précédemment. Ces études sont détaillées ci-dessous.

Une étude de Keitel *et al.* portant sur un vaccin contenant des doses élevées d'antigènes, différent de Fluzone HD (sous-unitaire, Aventis, contenant 15 mcg, 30 mcg ou 60 mcg d'hémagglutinine par souche[39]) a été effectuée entre juin 2002 et octobre 2002 chez 202 personnes de ≥ 65 ans vivant dans la communauté. Les TMG contre le sous-type H3N2 et l'influenza B parmi les participants vaccinés pendant la saison précédente étaient significativement plus bas que parmi le reste des participants, dans une régression linéaire ajustant pour l'âge, le sexe, l'indice de masse corporel (IMC) et les taux d'anticorps anti-HI avant la vaccination. Dans l'étude de Couch *et al.* comparant l'immunogénicité du vaccin Fluzone HD à celle de Fluzone SD[40], 78 % ont reçu un vaccin VTI à dose standard dans les mois précédant l'inclusion dans l'étude. Les TMG étaient plus élevés parmi les patients n'ayant pas reçu le vaccin antérieurement par rapport à ceux qui l'avaient reçu antérieurement dans les 2 groupes (vaccinés avec Fluzone SD et vaccinés avec

Fluzone HD). La différence entre les sujets ayant reçu un vaccin antérieur par rapport à ceux qui ne l'ont pas reçu était plus grande pour les sujets vaccinés avec Fluzone HD. Les auteurs de ces deux études (Keitel *et al.* et Couch *et al.*) ne mentionnent pas la composition des vaccins contre l'influenza reçus par les participants pendant les saisons antérieures.

Dans l'étude de Nace *et al.* parmi les résidents des CHSLD[42] mentionné au point 4.2.1, quand on compare les résultats des deux années pour la souche A(H1N1) qui était incluse dans le vaccin pendant les 2 saisons, on observe que les participants ayant reçu le vaccin SD ont une réponse immunologique plus robuste (TMG et proportion de séroprotection) en 2012-13 qu'en 2011-12; alors que le contraire a eu lieu pour ceux ayant reçu le vaccin HD (tableau 3). Les auteurs ne présentent pas séparément les résultats pour les participants aux deux années de l'étude.

Tableau 3 TMG et proportion de séroprotection pour le sous-type A(H1N1) parmi les participants ayant reçu Fluzone HD ou Fluzone SD[42]

	TMG à 30 jours après vaccination		% séroprotection à 30 jours après vaccination	
	Fluzone SD	Fluzone HD	Fluzone SD	Fluzone HD
2011-12	27	78	52	71
2012-13	50	46	72	59

Ainsi, plusieurs études semblent montrer que la vaccination répétée est associée à une moindre réponse immunologique qu'une vaccination primaire; il se peut que cet effet soit plus prononcé pour les vaccins à haute dose. La signification clinique réelle de ces éléments demeure incertaine.

4.3 Comparaison de l'efficacité vaccinale du vaccin Fluzone HD à celle du vaccin Fluzone SD - efficacité vaccinale relative (EVR)

4.3.1 CRITÈRE DE SUPÉRIORITÉ DU FLUZONE HD PAR RAPPORT AU FLUZONE SD

Lors des interactions avec la FDA pour la conduite de l'essai clinique randomisé visant à confirmer l'efficacité clinique du Fluzone HD à la suite des études d'immunogénicité, la FDA a recommandé de ne pas recruter pour la 2^e année de l'étude des patients ayant participé à la 1^{re} année, afin d'éviter l'effet confondant de la vaccination antérieure sur l'EV[27]. Le manufacturier Sanofi Pasteur a répondu que cette recommandation n'était pas faisable étant donné le nombre limité de participants admissibles et les difficultés à déterminer le type de vaccin reçu précédemment. Étant donné qu'un estimé plus conservateur de l'EV était attendu dans le cas de l'inclusion des patients ayant été vaccinés antérieurement, la FDA a recommandé d'établir la limite inférieure de l'IC à 95 % pour le critère de supériorité à 9,1 % au lieu de 10 % [27].

4.3.2 EVR CONTRE LES INFECTIONS SYMPTOMATIQUES

Étant donné que le premier essai clinique randomisé post-homologation du fabricant[41] a été mené pendant la pandémie, 21 des 22 souches influenza identifiées étaient des souches pandémiques (A/California/7/2009-like) non contenues dans le vaccin expérimental et l'étude a dû être arrêtée.

Le 2^e essai clinique randomisé post-homologation du manufacturier a été réalisé entre septembre 2011 et mai 2013 parmi des participants de 65 ans et plus (moyenne 72, étendue 65-100) avec certaines exclusions (démence, troubles cognitifs, abus d'alcool, utilisateurs des drogues). Les patients étaient suivis pour des symptômes respiratoires avec confirmation par culture et/ou PCR pendant 6-8 mois. L'étude a inclus 14 500 participants la 1^{re} année, 17 489 la 2^e année (dont 7 645 ré-enrôlés); avec environ 16 000 par bras HD/SD[4].

La définition de l'issue primaire dans le protocole était un SAG confirmé par un test PCR influenza-positif ou une culture positive pour l'influenza. Le tableau 4 résume les résultats de cette étude.

Tableau 4 Résumé des résultats de l'essai clinique randomisé[4, 38]

	Fluzone HD (n = 15 990) n (%)	Fluzone SD (n = 15 993) n (%)	EV relative % (IC à 95 %)
SAG-protocole*			
Tout type/sous-type influenza	228 (1,4)	301 (1,9)	24,2 (9,7 à 36,5)
Influenza A	190 (1,2)	250 (1,6)	24,0 (7,8 à 37,4)
A (H1N1)	8 (< 0,1)	9 (0,1)	11,1 (-159,6 à 70,2)
A (H3N2)	171 (1,1)	223 (1,4)	23,3 (6,0 à 37,5)
Influenza B	38 (0,2)	51 (0,3)	25,5 (-15,7 à 52,4)
Tout symptôme respiratoire, tout type/sous-type influenza	316 (2,0)	387 (2,4)	18,3 (5,0 à 29,8)
SAG-protocole*, sous-types inclus dans le vaccin	73 (0,5)	113 (0,7)	35,4 (12,5 à 52,5)
Tout symptôme respiratoire, sous-types inclus dans le vaccin	106 (0,7)	146 (0,9)	27,4 (6,1 à 44,0)
An 1	(n = 7 253)	(n = 7 244)	
SAG-protocole*			
Tout type/sous-type influenza	23 (0,32)	42 (0,58)	45,31 (6,95 à 68,60)
Influenza A	16 (0,22)	34 (0,47)	53,00 (12,49 à 75,77)
A (H1N1)	4 (0,06)	6 (0,08)	33,42 (-180,8 à 86,18)
A (H3N2)	11 (0,15)	25 (0,35)	56,05 (7,41 à 80,48)
Influenza B	7 (0,10)	8 (0,11)	12,61 (-175,8 à 73,02)
Tout symptôme respiratoire, tout type/sous-type influenza	47 (0,65)	57 (0,79)	17,65 (-23,34 à 45,25)
An 2	(n = 8 737)	(n = 8 749)	
SAG-protocole*			
Tout type/sous-type influenza	205 (2,35)	259 (2,96)	20,74 (4,43 à 34,33)
Influenza A	174 (1,99)	216 (2,47)	19,33 (1,05 à 34,32)
A (H1N1)	4 (0,5)	3 (0,03)	-33,52 (-812,5 à 77,41)
A (H3N2)	160 (1,83)	198 (2,26)	19,08 (-0,17 à 34,72)
Influenza B	31 (0,35)	43 (0,49)	27,81 (-17,26 à 56,02)
Tout symptôme respiratoire, tout type/sous-type influenza	269 (3,08)	330 (3,77)	18,37 (3,82 à 30,77)

* Au moins un des symptômes suivants : mal à la gorge, toux, expectorations, sibilances, ou difficultés respiratoires associées avec au moins un des symptômes suivants : température > 37,2 °C, frissons, fatigue, céphalée ou myalgie.

Pour les deux années considérées ensemble, l'étude a montré la supériorité du HD vs SD pour l'issue primaire. L'EVR était de 24 % pour toute souche influenza, une meilleure EVR (34 %) a été estimée pour les souches incluses dans le vaccin. L'EVR pour toute souche influenza a été deux fois plus basse pendant la 2^e saison (21 %) que pendant la 1^{re} saison (45 %). Les auteurs expliquent cela par un meilleur appariement des souches vaccinales en 2011-12 qu'en 2012-13. Les auteurs ne présentent pas l'EVR pour les souches incluses dans le vaccin par année. On voit cependant que la plus grande diminution de l'EVR entre les deux années est pour la seule souche qui a été incluse dans le vaccin pendant les 2 saisons grippales (A(H1N1),

33 % an 1 vs -34 % an 2). Les résultats ne sont pas présentés pour les sujets qui ont participé aux 2 années de l'étude.

4.3.3 EVR PAR ÂGE, PRÉSENCE OU NON DE MALADIE SOUS-JACENTE ET FRAGILITÉ

DiazGrandos *et al.*[4] ont publié un autre article[5] où ils ont estimé l'EVR dans différents strates de risque parmi les patients de la même étude. Aucune différence statistiquement significative entre les strates n'a été détectée, mais certaines tendances sont intéressantes à faire ressortir.

Pour l'issue primaire, on voit une tendance vers une plus grande EVR chez les personnes plus âgées (65–74 ans : 19,7 % (IC 95 %, 0,4 % à 35,4 %); ≥ 75 ans : 32,4 % (IC 95 %, 8,1 % à 50,6 %)). Parmi les patients sans maladies sous-jacentes (MSJ), l'EVR est de 29,0 % (IC 95 %, 1,6 % à 49,0 %), alors que chez les patients avec au moins une MSJ, elle est de 22,1 % (IC 95 %, 3,9 % à 37,0 %). On observe aussi une tendance à une diminution de l'EVR chez les patients plus fragiles de 34,0 % (IC 95 %, - 7,9 % à 60,2 %) chez ceux sans facteur de fragilité à 16,0 % (IC 95 %, - 16,3 % à 39,4 %) pour ceux avec 2 facteurs de fragilité et plus.

Dans toutes les strates examinées on observe une plus grande EVR quand l'analyse est restreinte aux souches incluses dans le vaccin.

4.3.4 EVR CONTRE LES ÉVÈNEMENTS SÉVÈRES ASSOCIÉS À UNE HOSPITALISATION

Dans l'article original de DiazGranados[4], les patients étaient suivis pendant 6-8 mois pour des événements sévères (SAE) menant à une hospitalisation. Les auteurs ont observé que leur fréquence était légèrement plus grande dans le groupe du Fluzone SD que dans celui du Fluzone HD et ont émis l'hypothèse que le Fluzone HD aurait pu protéger contre les hospitalisations. Cette hypothèse a été la base d'une nouvelle analyse estimant l'EVR contre les événements sévères par le même groupe d'auteurs parmi les participants à l'étude originale[44]. Parmi tous les événements observés, les auteurs ont choisi les événements cardiorespiratoires qui ont été classifiés comme étant plausiblement associés à l'influenza (non confirmé par un test de laboratoire) par 3 médecins à l'insu du vaccin reçu par les patients. L'EVR contre tous les événements cardiorespiratoires était de 17,7 % (IC 95 %, 6,6 % à 27,4 %), contre la pneumonie de 39,8 % (IC 95 %, 19,3 % à 55,1 %) et contre les hospitalisations toutes causes de 6,9 % (IC 95 %, 0,5 % à 12,8 %). Des variations importantes, avec des valeurs négatives et positives des EVR d'une année à l'autre étaient observées dans les différentes issues examinées. Même si dans l'étude originale l'EVR était 2 fois plus élevée en 2011-12 qu'en 2012-13 (voir tableau 4), dans cette ré-analyse de données on observe généralement des différences plus importantes entre les patients ayant reçu un vaccin ou l'autre et les EVR pendant la 2^e année que pendant la 1^{re} année. Ainsi, l'EVR pour les hospitalisations est de -0,4 % (IC85 %, -10,1 % à 8,5 %) en 2011-12 et de 13,6 % (IC95 % 5,1 % à

21,4 %) en 2012-13. Pour les événements cardiorespiratoires l'EVR est de 13,7 % (IC95 %, -3,8 % à 28,2 %) en 2011-12 et de 21,0 % (6,1 % à 33,5 %) en 2012-13. Étant donné que cette analyse n'était pas prévue au protocole, et que la sélection des issues analysées n'est pas claire, elle doit être considérée comme exploratoire et les résultats devraient être confirmés par d'autres études avant de tirer des conclusions valides.

4.3.5 EVR PARMIS LES RÉSIDENTS DES CHSLD

Un essai clinique dont les résultats ont été présentés en format affiche à la conférence annuelle de la Société américaine des maladies infectieuses (Infectious Diseases Society of America (IDSA)) à San Diego en automne 2015 a randomisé les résidences à recevoir le Fluzone HD (20 résidences, 1461 résidents) ou le Fluzone SD (19 résidences, 1496 résidents) en novembre 2012 - mars 2013 [45]. L'EVR pour hospitalisations toute cause pendant la saison était de 30 % (IC95 %, 11 % à 46 %); pour les décès toute cause elle était de -1 % (IC95 %, -36 % à 17 %)[45]. Il serait souhaitable d'attendre la publication d'un manuscrit présentant les détails de cette étude afin de pouvoir interpréter ces résultats.

4.3.6 EVR ET EV SUR LE TERRAIN

Étant donné l'homologation du vaccin Fluzone HD aux États-Unis en 2013, plusieurs personnes âgées ont pu recevoir le vaccin dans des conditions non contrôlées.

Une étude de cohorte rétrospective a été effectuée parmi les bénéficiaires de Medicare âgés de 65 ans et plus ayant reçu Fluzone HD (n = 929 730) ou Fluzone SD (1 615 545) entre Août 2012 et Janvier 2013[46]. Les patients étaient suffisamment en santé pour pouvoir aller se faire vacciner dans les pharmacies incluses dans l'étude. L'EVR contre une consultation médicale avec demande d'un test rapide influenza suivi d'une prescription d'oseltamivir dans les 2 jours suivants a été estimée à 22 % (IC95 %, 15 % à 29%) globalement, à 22 % (IC95 %, 12 % à 30 %) chez les 65-74 ans, à 22% (IC95 %, 12 % à 30 %) chez les 75-84 ans, et à 36 % (IC95 %, 12 % à 54 %) chez les 85 ans et plus. L'EVR contre les hospitalisations et les consultations à l'urgence classifiées comme possiblement reliées à l'influenza mais non confirmées par un test influenza était globalement de 21 % (IC95 %, 15 % à 25 %). Même si les auteurs ont tenu compte de certaines différences entre les groupes, on

ne sait pas sur quels critères l'administration du Fluzone HD ou du Fluzone SD était basée, et chez qui un test rapide influenza était demandé.

Dans une autre étude de cohorte rétrospective menée en 2010-2011 parmi les personnes de 65 ans et plus aux États-Unis ayant reçu soit Fluzone HD (n = 25 714) ou Fluzone SD (n = 139 511) en 2010-11[47], l'EVR a été calculée contre plusieurs issues non confirmées par un test influenza. La stratégie utilisée pour réduire les biais potentiels était d'ajuster pour la probabilité de recevoir le vaccin Fluzone HD en tenant compte de l'âge, du genre, de la race, des maladies sous-jacentes, de l'hospitalisation pour l'influenza et la vaccination contre l'influenza pendant la saison précédente. Il n'y a pas eu d'exclusion pour différentes conditions telles que dans les essais cliniques randomisés cités plus haut. L'EVR était de 2 % (IC 95 %, -40 % à 32 %) pour les hospitalisations pour influenza/pneumonies; 1 % (IC 95 %, -16 % à 14 %) pour les hospitalisations toutes causes; -5 % (IC95 %, -26 % à 13 %) pour les décès toute cause. L'EVR par âge était de -16 % (IC 95 %, -88 % à 29 %) pour les 65-74 ans; de -44 % (IC 95 %, -152 % à 18 %) pour les 75-84 ans; et de 48 % (IC95 %, 8 % à 71 %) pour les 85 ans et plus.

Dans une présentation publiée sur le site des CDC, le réseau US Flu VE Network présente les résultats de la fin de la saison grippale 2014-15 (novembre 2014-avril 2015), y compris parmi les 1 208 personnes de ≥ 65 ans incluses dans l'analyse dont 9 % ont reçu le vaccin Fluzone HD[48]. En utilisant une approche test-négatif, l'EV ajustée pour l'âge, le site, la race, les MSJ auto-rapportés, l'intervalle entre le début des symptômes et le prélèvement, et la période (divisée par 2 semaines) était de 36 % (IC 95 %, 8 % à 55 %) globalement; de 17 % (IC non présenté) pour le sous-type H3N2; et de 79 % (IC non présenté) pour l'influenza B. L'analyse par type de vaccin reçu a montré que l'EV était de 38 % (IC 95 %, 3 % à 60 %) pour le VTI et de 14 % (IC95 %, -72 % à 57 %) pour le Fluzone HD. À retenir que c'est le premier estimé d'EV, et non d'EVR, qu'on trouve dans les sources disponibles à ce jour. L'EVR du Fluzone HD par rapport à Fluzone SD était de 2 % (IC95 %, -83 % à 47 %). Aux États-Unis, > 80 % des souches de l'influenza de sous-type A (H3N2) isolées pendant la saison 2014-2015 avaient subi une dérive antigénique ayant comme conséquence la diminution de l'efficacité du vaccin

contre l'influenza. Il est difficile d'interpréter ces résultats étant donné que le vaccin Fluzone aurait pu être administré de façon préférentielle aux sujets plus âgés ou avec plusieurs facteurs de risque pour lesquels on s'attend à une moindre EV.

4.4 Réactogénicité et sécurité

On observe une plus grande fréquence d'événements indésirables locaux et systémiques après le vaccin Fluzone HD comparé au Fluzone SD dans les 7 jours après l'administration du vaccin. La fréquence des événements locaux (Fluzone HD vs Fluzone SD) était respectivement pour la douleur, 36 %-53 % vs 14 %-24 %; la rougeur, 9 %-29 % vs 5 %-28 % et l'induration, 6 %-24 % vs 3 %-18 %). La fréquence des événements systémiques était pour la myalgie, 13-29 % vs 15-18 %; les malaises, 16-18 % vs 13-14 %; la céphalée 14-17 % vs 11-17 % et la fièvre 0,7 %-4,4 % vs 0,5 %-2,3 %[26, 38, 41].

La fréquence des événements indésirables graves (6-9 % sur une période de 6-8 mois) et de décès (0,5-0,6 % sur la même période) était similaire entre les sujets ayant reçu Fluzone HD ou le Fluzone SD et correspondait aux fréquences attendues pour de tels événements dans les populations étudiées. Parmi les > 25 000 personnes âgées ayant reçu le vaccin Fluzone HD, 6 (2,36/10 000) événements indésirables graves ont été associés au vaccin, notamment : douleur dans la poitrine[41], syndrome oculo-respiratoire[40], paralysie du nerf crânien VI[4], choc hypovolémique[4], encéphalomyélite aigue disséminée[4] et exacerbation de la maladie de Crohn[26].

Selon la surveillance passive VAERS, entre juillet 2010 et décembre 2010, on a observé plus souvent de la fièvre, douleur et céphalée (consistantes avec les données pré-homologation); mais aussi un déséquilibre entre le nombre attendu et rapporté de vomissement pour le vaccin Fluzone HD[49].

4.5 Coût-efficacité

Le coût du Fluzone HD sera probablement environ 4 fois plus élevé que celui des autres VTI réguliers destinés aux personnes âgées. Dans une analyse économique le coût est estimé à 32 \$ US par rapport à 12 \$ pour le vaccin Fluzone SD aux États-Unis. Deux analyses économiques du fabricant ont été publiées à

ce jour[50-51]. La première est une analyse coût-efficacité basée sur la comparaison des deux vaccins en ce qui concerne leur EV contre différentes issues associées à l'influenza (consultations pour des SAG, hospitalisations et mortalité). L'analyse conclut à un bénéfice important de l'utilisation du Fluzone HD par rapport au Fluzone SD relativement aux hospitalisations et décès prévenus, ainsi qu'à l'égard des ratios coût-efficacité. Cependant, plusieurs des paramètres utilisés par les auteurs auraient pu engendrer une surestimation du bénéfice potentiel de l'utilisation du Fluzone HD.

Ainsi, le paramètre du taux d'attaque de l'influenza est basé sur 3 études d'il y a 20-40 ans, y compris l'étude de Govaert *et al.* citée à la section 2 où on a estimé le taux d'attaque d'un mélange d'infections asymptomatique et symptomatiques dans une population composée de 90 % de personnes âgées de < 75 ans[1]. Une de ces 3 études est une étude chez des résidents de CHSLD en Russie; le taux d'une seule saison « avec activité suffisante de l'influenza » des trois saisons à l'étude est utilisé pour l'estimé du taux d'attaque[52]. Enfin, la 3^e étude a été faite parmi les patients âgés d'un hôpital psychiatrique[53].

Les taux d'hospitalisation et de décès attribuables à l'influenza sont basés sur les études utilisant des méthodes statistiques indirectes et pourraient être surestimés, tel que mentionné à la section 2. Par exemple, le taux de mortalité utilisé comme paramètre dans l'analyse (72/100 000) constitue environ le quart (24 %) du taux d'hospitalisation utilisé (298/100 000). On pourrait s'attendre qu'une certaine proportion de décès dus à l'influenza arrive en dehors des hôpitaux. Cependant, en sachant que parmi les patients hospitalisés avec une infection influenza confirmée on observe 2 %-8 % de décès, il est difficile de concevoir que plus des 2/3 des décès dus à l'influenza ont lieu en dehors des hôpitaux.

Les EV du VTI contre différentes issues utilisées comme référence sont celles de l'article de révision de la revue Cochrane de Beyer *et al.* dont les estimés sont discutables[32].

Pour les EVR contre les hospitalisations et les décès, le chiffre de 31 % est utilisé en indiquant en référence l'essai clinique randomisé de DiazGranados[4]. Les issues examinées dans cette publication étaient les SAG influenza-confirmés contre lesquels l'EVR a été

estimé à 24 %; et non les hospitalisations et les décès. On ne trouve pas dans la publication originale la source du paramètre de 31 % utilisé par Chit *et al.*[50].

La surestimation du fardeau de la maladie et de la valeur de l'EV à laquelle la valeur de l'EVR est ajoutée fait en sorte que le bénéfice de l'utilisation du Fluzone HD est surestimé. L'évaluation de l'ampleur de cette surestimation nécessite une analyse plus approfondie.

La 2^e analyse est basée sur la comparaison des issues parmi les sujets ayant reçu le vaccin Fluzone HD ou SD dans l'étude originale de DiazGranados[44] qui ont été classées comme plausiblement associées à l'influenza sans être confirmées par un test de laboratoire[51]. Tel que mentionné au point 4.3.3, cette analyse est exploratoire, elle n'était pas prévue au protocole de l'étude et les résultats observés peuvent être dus à la chance. Les auteurs concluent à une réduction d'environ 800/100 000 des hospitalisations plausiblement associées à l'influenza (non confirmées par un test de laboratoire) et de 574/100 000 hospitalisations cardiorespiratoires plausiblement associées à l'influenza dans la population vaccinée avec Fluzone HD par rapport à ceux vaccinés avec un vaccin Fluzone SD. Ces chiffres sont attribués par les auteurs uniquement au bénéfice additionnel de vacciner avec le vaccin Fluzone HD par rapport au vaccin à dose standard. Cependant, ces chiffres sont plus élevés que ce qui est attribué habituellement à l'influenza avec les méthodes statistiques indirectes, et beaucoup plus élevés que ce qui est estimé dans des études prospectives. Les auteurs concluent à un coût-bénéfice de 116 \$ US du vaccin Fluzone HD par rapport au vaccin Fluzone SD par personne vaccinée. Étant donné toutes les limites mentionnées plus haut, cette estimation n'est pas réaliste.

5 Conclusion

Cette analyse a été réalisée en novembre-décembre 2015 pour répondre rapidement à la demande du MSSS à la suite de l'homologation du Fluzone HD au Canada, et afin d'aider à la prise de décision concernant l'achat de vaccins pour la saison 2016-2017. Elle n'est pas exhaustive et met en évidence les éléments les plus importants disponibles à ce jour, afin de soutenir la prise de décision.

Le seul essai clinique randomisé pour documenter l'efficacité vaccinale relative de Fluzone HD par rapport au Fluzone SD a montré une EVR à prévenir les SAG influenza-confirmés parmi les personnes âgées de 65 ans et plus de 24 %. Le programme d'immunisation contre l'influenza au Québec vise à réduire les complications, les hospitalisations et les décès prématurés au sein des populations vulnérables. Les preuves d'EVR contre les hospitalisations et les décès dus à l'influenza et l'EVR dans des populations spécifiques (résidents des CHSLD, personnes avec plusieurs maladies sous-jacentes ou avec plusieurs facteurs de fragilité) ont été obtenues dans des analyses secondaires ou exploratoires, ou dans des études observationnelles et ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions définitives. On pourrait probablement s'attendre à des EVR à prévenir les issues plus sévères (hospitalisations et décès) du même ordre que l'EVR contre les SAG.

Plus de manifestations indésirables (réactions locales et systémiques) sont observées après l'administration de Fluzone HD, mais à ce jour il n'y a pas eu de démonstration d'une fréquence plus élevée de manifestations indésirables sévères. Ainsi, le profil de sécurité du vaccin Fluzone HD à ce jour ne semble pas être inquiétant.

Étant donné le temps limité pour répondre à la demande du MSSS et la courte période de disponibilité du vaccin, il n'a pas été possible de faire une analyse plus exhaustive. Cependant, certaines préoccupations ont été identifiées à la suite de l'examen des données disponibles à ce jour. D'abord, plusieurs éléments suggèrent que Fluzone HD pourrait avoir une moindre efficacité parmi les sujets recevant le vaccin chaque année. Il est possible que la diminution de l'EV lors des vaccinations répétées soit plus prononcée pour le vaccin HD que pour le vaccin SD. Étant donné qu'une proportion considérable des personnes âgées au Québec reçoivent le vaccin contre l'influenza à chaque année, l'impact de la diminution de l'EV lors des vaccinations répétées si le vaccin SD était remplacé par le vaccin HD pourrait être important au niveau populationnel. Deuxièmement, le programme d'immunisation contre l'influenza au Québec vise à réduire les complications et les décès prématurés au sein des populations vulnérables. La grande majorité des patients de ≥ 65 ans qui présentent des complications dues à l'influenza (hospitalisations et

décès) sont des patients de ≥ 75 ans avec plusieurs maladies chroniques et facteurs de fragilité. Des preuves scientifiques solides quant à l'EVR du vaccin Fluzone HD contre les hospitalisations et les décès dans ces populations ne sont pas disponibles à ce jour. Troisièmement, étant donné que le coût du vaccin HD est quatre fois plus élevé que celui du vaccin SD, les bénéfices attendus devraient être très importants pour qu'on puisse observer un rapport coût-bénéfice acceptable. Les analyses économiques disponibles à ce jour sont celles effectuées par le manufacturier et présentent plusieurs limites; les deux analyses surestiment le bénéfice potentiel de l'utilisation du vaccin Fluzone HD par rapport au vaccin SD. Aucune de ces 2 analyses ne tient compte de la diminution potentielle de l'EVR du vaccin Fluzone HD dans le cas de son administration répétée.

Le CIQ conclut que les éléments nécessaires pour appuyer une recommandation concernant la place du Fluzone HD dans le programme de vaccination contre la grippe au Québec sont insuffisants à ce jour. Avant de pouvoir se prononcer, le CIQ aurait besoin des données concernant l'EVR ou l'EV chez les personnes avec vaccination répétée, ainsi que d'une analyse économique utilisant des paramètres raisonnables et ajustés à l'épidémiologie de l'influenza au Québec.

Références

- 1 Govaert, T. M., Thijs, C. T., Masurel, N., Sprenger, M. J., Dinant, G. J., Knottnerus, J. A. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA*. 1994;272(21):1661-5.
- 2 Hayward, A. C., Fragaszy, E. B., Bermingham, A., Wang, L., Copas, A., Edmunds, W. J., *et al.* Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study - Supplementary appendix. *Lancet Respir Med*. 2014;14:1-16.
- 3 McElhaney, J. E. Influenza vaccine responses in older adults. *Ageing Res Rev*. 2011;10(3):379-88.
- 4 DiazGranados, C. A., Dunning, A. J., Kimmel, M., Kirby, D., Treanor, J., Collins, A., *et al.* Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014;371(7):635-45.

- 5 DiazGranados, C. A., Dunning, A. J., Robertson, C. A., Talbot, H. K., Landolfi, V., Greenberg, D. P. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine*. 2015;33(36):4565-71.
- 6 Public Health Agency of Canada. FluWatch Report [On line] : http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/14-15/w02_15/index-eng.php (Page accessed October 29, 2015).
- 7 Thompson, W. W., Shay, D. K., Weintraub, E., Brammer, L., Bridges, C. B., Cox, N. J., *et al.* Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*. 2004;292(11):1333-40.
- 8 Thompson, W. W., Shay, D. K., Weintraub, E., Brammer, L., Cox, N., Anderson, L. J., *et al.* Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179-86.
- 9 Schanzer, D. L., Langley, J. M., Tam, T. W. Role of influenza and other respiratory viruses in admissions of adults to Canadian hospitals. *Influenza Other Respir Viruses*. 2008;2(1):1-8.
- 10 Schanzer, D. L., Sevenhuysen, C., Winchester, B., Mersereau, T. Estimating influenza deaths in Canada, 1992-2009. *PLoS One*. 2013;8(11):e80481.
- 11 Gilca, R., Douville Fradet, M., Amini, R., De Serres, G., Boulianne, N., Charest, H., *et al.* Hospitalisations et complications attribuables à l'influenza : rapport de l'étude 2011-2012. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2013, 48.
- 12 Gilca, R., Douville Fradet, M., Amini, R., De Serres, G., Boulianne, N., Charest, H., *et al.* Hospitalisations et complications attribuables à l'influenza : rapport de l'étude 2012-2013. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2014, 60 p.
- 13 Gilca, R., Douville Fradet, M., Amini, R., De Serres, G., Boulianne, N., Charest, H., *et al.* Hospitalisations et complications attribuables à l'influenza: rapport de l'étude 2013-2014. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2015, 19 p.
- 14 Gilca, R., Douville Fradet, M., Amini, R., De Serres, G., Boulianne, N., Charest, H., *et al.* Hospitalisations et complications attribuables à l'influenza : rapport de surveillance 2014-2015. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2015, 24 p.
- 15 Zhou, H., Thompson, W. W., Viboud, C. G., Ringholz, C. M., Cheng, P. Y., Steiner, C., *et al.* Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis*. 2012;54(10):1427-36.
- 16 Gilca, R., De Serres, G., Skowronski, D., Boivin, G., Buckeridge, D. L. The need for validation of statistical methods for estimating respiratory virus-attributable hospitalization. *Am J Epidemiol*. 2009;170(7):925-36.
- 17 Gilca, R., Douville-Fradet, M., Amini, R., De Serres, G., Boulianne, N. Estimation des hospitalisations attribuables à l'influenza selon différentes méthodes. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2015, 17 p.
- 18 Gilca, R., Skowronski, D. M., Douville-Fradet, M., Amini, R., Boulianne, N., Rouleau, I., *et al.* Mid-season estimates of influenza vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) hospitalization in the elderly in Quebec, Canada, January 2015. *PLoS one*. 2015;10(7):e0132195.
- 19 Widmer, K., Zhu, Y., Williams, J. V., Griffin, M. R., Edwards, K. M., Talbot, H. K. Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza virus in older adults. *J Infect Dis*. 2012;206(1):56-62.
- 20 Centers for Disease, C., Prevention. Estimates of deaths associated with seasonal influenza --- United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(33):1057-62.
- 21 Schanzer, D. L., Tam, T. W., Langley, J. M., Winchester, B. T. Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999. *Epidemiology and infection*. 2007;135(7):1109-16.
- 22 Schanzer, D. L., Langley, J. M., Tam, T. W. Comorbidities associated with influenza-attributed mortality, 1994-2000, Canada. *Vaccine*. 2008;26(36):4697-703.

- 23 van Asten, L., van den Wijngaard, C., van Pelt, W., van de Kasstele, J., Meijer, A., van der Hoek, W., *et al.* Mortality attributable to 9 common infections: significant effect of influenza A, respiratory syncytial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons. *J Infect Dis.* 2012;206(5):628-39.
- 24 European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines
- 25 Department of Health and Human services, U.S. Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry - Clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines
- 26 Falsey, A. R., Treanor, J. J., Tornieporth, N., Capellan, J., Gorse, G. J. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis.* 2009;200(2):172-80.
- 27 U.S. Food and Drug Administration. October 29, 2014 Clinical review - Fluzone® High Dose
- 28 Hobson, D., Curry, R. L., Beare, A. S., Ward-Gardner, A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg (Lond).* 1972;70(4):767-77.
- 29 Goodwin, K., Viboud, C., Simonsen, L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine.* 2006;24(8):1159-69.
- 30 Jefferson, T., Di Pietrantonj, C., Al-Ansary, L. A., Ferroni, E., Thorning, S., Thomas, R. E. (2010). Vaccines for preventing influenza in the elderly (Review). In *The Cochrane Collaboration*, John Wiley & Sons Ltd, 201 p.
- 31 Osterholm, M. T., Kelley, N. S., Sommer, A., Belongia, E. A. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(1):36-44.
- 32 Beyer, W. E., McElhaney, J., Smith, D. J., Monto, A. S., Nguyen-Van-Tam, J. S., Osterhaus, A. D. Cochrane re-arranged: support for policies to vaccinate elderly people against influenza. *Vaccine.* 2013;31(50):6030-3.
- 33 Thomas, R. E. Is influenza-like illness a useful concept and an appropriate test of influenza vaccine effectiveness? *Vaccine.* 2014;32(19):2143-9.
- 34 Darvishian, M., Bijlsma, M. J., Hak, E., van den Heuvel, E. R. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: a meta-analysis of test-negative design case-control studies. *The Lancet Infectious diseases.* 2014;14(12):1228-39.
- 35 Darvishian, M., Gefenaite, G., Turner, R. M., Pechlivanoglou, P., Van der Hoek, W., Van den Heuvel, E. R., *et al.* After adjusting for bias in meta-analysis seasonal influenza vaccine remains effective in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(7):734-44.
- 36 Simonsen, L., Taylor, R. J., Viboud, C., Miller, M. A., Jackson, L. A. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(10):658-66.
- 37 Fireman, B., Lee, J., Lewis, N., Bembom, O., van der Laan, M., Baxter, R. Influenza vaccination and mortality: differentiating vaccine effects from bias. *Am J Epidemiol.* 2009;170(5):650-6.
- 38 Sanofi Pasteur. Fluzone® High-Dose Highlights of prescribing information
- 39 Keitel, W. A., Atmar, R. L., Cate, T. R., Petersen, N. J., Greenberg, S. B., Ruben, F., *et al.* Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons. *Arch Intern Med.* 2006;166(10):1121-7.
- 40 Couch, R. B., Winokur, P., Brady, R., Belshe, R., Chen, W. H., Cate, T. R., *et al.* Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine.* 2007;25(44):7656-63.
- 41 DiazGranados, C. A., Dunning, A. J., Jordanov, E., Landolfi, V., Denis, M., Talbot, H. K. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. *Vaccine.* 2013;31(6):861-6.

- 42 Nace, D. A., Lin, C. J., Ross, T. M., Saracco, S., Churilla, R. M., Zimmerman, R. K. Randomized, controlled trial of high-dose influenza vaccine among frail residents of long-term care facilities. *J Infect Dis.* 2015;211(12):1915-24.
- 43 McKittrick, N., Frank, I., Jacobson, J. M., White, C. J., Kim, D., Kappes, R., *et al.* Improved immunogenicity with high-dose seasonal influenza vaccine in HIV-infected persons: a single-center, parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;158(1):19-26.
- 44 DiazGranados, C. A., Robertson, C. A., Talbot, H. K., Landolfi, V., Dunning, A. J., Greenberg, D. P. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: A comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. *Vaccine.* 2015;33(38):4988-93.
- 45 Gravenstein, S., Dahal, R., Gozalo, P. L., Taljaard, M., Davisdon, H. E., Han, L. F., *et al.* High-dose influenza vaccination and morbidity and mortality in U.S. nursing homes: A pilot cluster randomized controlled trial. *IDWeek San Diego, CA2015.*
- 46 Izurieta, H. S., Thadani, N., Shay, D. K., Lu, Y., Maurer, A., Foppa, I. M., *et al.* Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(3):293-300.
- 47 Richardson, D. M., Medvedeva, E. L., Roberts, C. B., Linkin, D. R., Centers for Disease, C., Prevention Epicenter, P. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination in community-dwelling veterans. *Clin Infect Dis.* 2015;61(2):171-6.
- 48 Flannery, B., Clippard, J. End-of-season influenza vaccine effectiveness estimates for the 2014-15 season: US Influenza Vaccine Effectiveness (Flu VE) Network
- 49 Moro, P. L., Arana, J., Cano, M., Menschik, D., Yue, X., Lewis, P., *et al.* Postlicensure safety surveillance for high-dose trivalent inactivated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1 July 2010-31 December 2010. *Clin Infect Dis.* 2012;54(11):1608-14.
- 50 Chit, A., Roiz, J., Briquet, B., Greenberg, D. P. Expected cost effectiveness of high-dose trivalent influenza vaccine in US seniors. *Vaccine.* 2015;33(5):734-41.
- 51 Chit, A., Becker, D. L., DiazGranados, C. A., Maschio, M., Yau, E., Drummond, M. Cost-effectiveness of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in adults aged 65 years and older: an economic evaluation of data from a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(12):1459-66.
- 52 Rudenko, L. G., Arden, N. H., Grigorieva, E., Naychin, A., Rekstin, A., Klimov, A. I., *et al.* Immunogenicity and efficacy of Russian live attenuated and US inactivated influenza vaccines used alone and in combination in nursing home residents. *Vaccine.* 2001;19:308-318.
- 53 Edmondson, W. P., Jr., Rothenberg, R., White, P. W., Gwaltney, J. M., Jr. A comparison of subcutaneous, nasal, and combined influenza vaccination. II. Protection against natural challenge. *Am J Epidemiol.* 1971;93(6):480-6.

Membres actifs du CIQ

François Boucher, Département de pédiatrie-infectiologie, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec, Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUQ-CHUL)

Nicole Boulianne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Alex Carignan, Département de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke

Gaston De Serres, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Charles Frenette, Département de microbiologie, maladies infectieuses et prévention des infections, Centre universitaire de santé McGill

Vladimir Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Maryse Guay, Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Caroline Quach, Hôpital de Montréal pour enfants, Département de pédiatrie, Université McGill

Chantal Sauvageau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Bruce Tapiéro, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Membres liaison

Dominique Biron, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec, Clinique pédiatrique Sainte-Foy

Marjolaine Brideau, Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière

Ngoc Yen Giang Bui, Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Joane Désilets, représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière

Hélène Gagné, représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean

Gatherine Guimond, représentante, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre

Marc Lebel, Association des pédiatres du Québec, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Céline Rousseau, Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec, Hôpital Sainte-Justine

Membres d'office

Réjean Dion, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Marc Dionne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Monique Landry, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Bruno Turmel, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Centre d'expertise
et de référence

www.inspq.qc.ca