

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>D</sup>INFLUVAC<sup>®</sup>  
vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé

Suspension pour injection

Chaque seringue préremplie de 0,5 mL renferme de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine de chacune des souches virales recommandées par l'OMS et le CCNI.

Agent immunisant actif pour la prévention de la grippe

Laboratoires Abbott, Limitée  
8401, route Transcanadienne  
Saint Laurent (QC) Canada H4S 1Z1

Date de préparation :  
Le 15 juillet 2005

Date de la dernière révision :  
Le 13 janvier 2011

Date de révision :  
Le 21 juillet 2011

Numéro de contrôle : 148204

<sup>®</sup>Marque déposée de Abbott Biologicals B.V., utilisée sous licence par Les Laboratoires Abbott, Limitée, Saint-Laurent (QC) H4S 1Z1.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	7
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE .....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	20
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	20
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	20
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>22</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	22
ESSAIS CLINIQUES .....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	36
MICROBIOLOGIE.....	36
TOXICOLOGIE .....	36
RÉFÉRENCES .....	37
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>39</b>

## D<sup>®</sup>INFLUVAC<sup>®</sup>

vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Injection intramusculaire ou injection sous-cutanée profonde	Seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale dans une suspension	<i>AUCUN.</i> <i>Pour obtenir une liste complète, voir la section Présentation, composition et conditionnement.</i>

#### DESCRIPTION

INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) est un vaccin antigrippal sous-unité trivalent. Chaque dose de 0,5 mL renferme de la neuraminidase et 15 mcg de l'antigène hémagglutinine pour chacune des souches virales présentes dans le vaccin. La composition est adaptée annuellement, selon les indications de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)<sup>2</sup> et du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)<sup>1</sup>. Les souches virales utilisées dans le vaccin pour 2011/2012 sont : un virus de type A/California/7/2009 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), un virus de type A/Perth/16/2009 (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) et un virus de type B/Brisbane/60/2008.

INFLUVAC est un liquide incolore limpide. INFLUVAC ne renferme ni thimérosal, ni mercure, ni agent de conservation.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) est indiqué pour la prévention de la grippe causée par des souches spécifiques contenues dans le vaccin chez les adultes de 18 ans et plus.

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) recommande la vaccination annuelle des personnes appartenant aux catégories suivantes :

## **Personnes présentant un risque élevé de complications associées à la grippe<sup>1,9</sup>**

- Les enfants en bonne santé âgés de 6 à 23 mois sont exposés à un risque accru d'hospitalisation par suite des complications de la grippe comparativement aux enfants plus âgés et aux jeunes adultes en bonne santé.
- Adultes et enfants<sup>4,5</sup> atteints de troubles cardiaques ou pulmonaires chroniques (y compris dysplasie bronchopulmonaire, fibrose kystique et asthme) suffisamment graves pour nécessiter un suivi médical ou des soins hospitaliers.
- Personnes de tous âges résidant dans des centres d'hébergement et de soins de longue durée ou des établissements de traitement des maladies chroniques.
- Personnes de 65 ans et plus<sup>6,7</sup>.
- Adultes et enfants atteints de maladies chroniques telles que diabète sucré et autres maladies métaboliques, cancer, immunodéficience, immunosuppression (due à une maladie et [ou] à un traitement sous-jacents), maladie rénale, anémie, hémoglobinopathie. Bien que certains sujets immunodéprimés puissent présenter une réponse immunitaire sous-optimale, le vaccin antigrippal est sûr et peut occasionner des taux d'anticorps protecteurs chez une proportion substantielle d'adultes et d'enfants, y compris les receveurs de transplantation, les sujets atteints de maladie proliférative des systèmes hématopoïétique et lymphatique et les patients infectés par le VIH.
- Enfants et adolescents (âgés de 6 mois à 18 ans) présentant des maladies justiciables de traitements prolongés au moyen d'acide acétylsalicylique (AAS).
- Personnes à risque élevé de complications de la grippe se rendant vers des destinations où la grippe risque d'être en circulation.

## **Personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications associées à la grippe<sup>1</sup> :**

Les personnes qui pourraient transmettre la grippe à des individus à haut risque devraient recevoir une vaccination annuelle, peu importe si les individus à haut risque ont été immunisés :

- Professionnels de la santé qui travaillent dans des établissements ou dans un milieu communautaire, tels que médecins, infirmières, personnel des services d'urgence.
- Travailleurs de la santé et autres prestataires de services qui entrent en contact avec les résidents d'établissements de soins de longue durée ou de centres d'hébergement.
- Personnes prodiguant des soins à domicile aux sujets appartenant aux groupes à risque élevé.
- Prestataires de services dans des contextes restreints ou relativement restreints, à proximité de sujets à risque élevé (p. ex., équipage de navire).

- Personnes proches (adultes et enfants) de personnes à haut risque de complications de la grippe. Cela inclut les contacts familiaux d'enfants de moins de 6 mois qui sont exposés à un risque élevé de complications de la grippe, mais pour lesquels il n'existe actuellement aucun vaccin autorisé et les enfants de 6 à 23 mois, immunisés ou non. Les femmes enceintes doivent être vaccinées au cours de leur troisième trimestre de grossesse si leur accouchement est prévu durant la saison de la grippe, puisqu'elles risqueraient de contaminer leur nouveau-né si elles sont grippées (à moins qu'il ne s'agisse d'un cas d'adoption).
- Personnes prenant régulièrement soin d'enfants de 0 à 23 mois, à domicile ou ailleurs.
- **Personnes offrant des services communautaires essentiels<sup>1</sup>**. La vaccination de ces personnes doit être encouragée pour éviter de perturber les activités entourant généralement le contrôle des épidémies. Les employeurs et les travailleurs doivent envisager l'immunisation annuelle contre la grippe chez les adultes en bonne santé qui sont sur le marché du travail puisqu'une telle mesure permet de réduire l'absentéisme au travail causé par les maladies respiratoires et autres.
- **Personnes qui sont en contact direct avec des volailles infectées par le virus de la grippe aviaire durant les opérations d'abattage<sup>1</sup>**. Les personnes concernées sont notamment celles qui effectuent l'abattage et d'autres (p. ex., vétérinaires et inspecteurs chargés de la supervision) qui peuvent être exposées directement au virus de la grippe aviaire.

Les personnes qui, en raison de leur emploi, risqueraient d'être en contact direct avec de la volaille infectée durant les opérations d'abattage en cas d'éclosion de grippe aviaire potentielle, doivent être immunisées au moyen de VIT (vaccin inactivé trivalent) sur une base annuelle, avant la saison de la grippe humaine. Celles qui sont immunisées au moyen du VIT juste avant l'exposition au virus de la grippe aviaire ne développeront pas d'anticorps protecteurs contre les souches vaccinales humaines avant environ 10 à 14 jours. Une prophylaxie antivirale doit être utilisée comme traitement d'appoint à l'immunisation par VIT pour prévenir l'infection par le virus de la grippe aviaire ou humaine durant l'opération d'abattage. Il faut se renseigner auprès des autorités sanitaires locales au sujet de l'utilisation du VIT et de la prophylaxie contre le virus de la grippe pour le contrôle des éclosions de grippe aviaire. Il s'agit d'un risque théorique. Pour plus de renseignements, veuillez consulter les directives du CCNI.

- **Personnes en bonne santé âgées de 2 à 64 ans. Les personnes de cette tranche d'âge doivent être encouragées à recevoir le vaccin, même si elles n'appartiennent pas à l'un des groupes prioritaires mentionnés plus haut<sup>1</sup>.**
- **Femmes enceintes et qui allaitent et qui présentent l'une ou l'autre des affections énumérées à la rubrique « Personnes pour qui la vaccination annuelle est recommandée »<sup>1,9</sup>**. Cette catégorie inclut les femmes enceintes, celles qui allaitent et qui souffrent de maladie chronique susceptible de les exposer à un risque élevé de complications associées à la grippe, de même que celles qui sont en contact étroit avec des sujets à risque élevé. (Consulter la section Femmes enceintes, sous Populations particulières.)

## **Pharmacodynamique**

La séroprotection est en général conférée en l'espace de deux à trois semaines. La durée de l'immunité post-vaccinale contre les souches homologues ou étroitement apparentées aux souches vaccinales varie, mais est en général de six à douze mois.

## **Pharmacocinétique**

Sans objet.

### **Gériatrie (> 65 ans) :**

Des études sur des gens âgés en bonne santé ont montré que Influvac est bien toléré. (Pour plus de détails, consulter la section ESSAIS CLINIQUES).

### **Pédiatrie (6 mois à 4 ans) :**

Un essai clinique portant sur des enfants à haut risque atteints de maladie respiratoire chronique ou de maladie cardiaque congénitale âgés de 6 mois à 4 ans a montré que le vaccin a été bien toléré et a donné lieu à une réponse immunogène contre les trois antigènes hémagglutinine.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Le virus de la grippe qui entre dans la fabrication d'INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) est propagé dans des œufs de poule. Par conséquent, ce vaccin ne doit pas être administré à quiconque présente des antécédents d'hypersensibilité (allergie) et surtout de réactions anaphylactiques aux œufs ou aux produits qui en sont dérivés<sup>9</sup>.

Les réactions allergiques sont extrêmement rares et en général attribuées à une sensibilité extrême à certains composants du vaccin, probablement aux infimes quantités résiduelles de protéines d'œuf.

INFLUVAC ne doit pas être administré aux personnes qui présentent une hypersensibilité à ses substances actives ou à l'un ou l'autre de ses excipients, de même qu'aux résidus d'œuf, aux protéines de poulet (comme l'ovalbumine), au formaldéhyde, au bromure de cétyltriméthylammonium, au polysorbate 80 ou à la gentamicine. Pour obtenir une liste complète, consulter la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

Les réactions allergiques ou anaphylactiques à une dose antérieure de vaccin antigrippal sont des contre-indications à la vaccination.

L'immunisation avec INFLUVAC doit être reportée en présence de toute maladie aiguë, y compris une maladie neurologique aiguë ou instable, une maladie fébrile ou une infection évolutive<sup>1</sup>.

Une maladie fébrile mineure, comme une infection bénigne des voies respiratoires supérieures, ne constitue pas, en général, une raison de reporter l'immunisation<sup>1</sup>.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Si INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) est administré à des personnes qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, notamment une corticothérapie<sup>1, 10</sup>, la réponse immunologique escomptée peut être atténuée. La réponse immunitaire chez les patients qui présentent une immunosuppression endogène ou iatrogène<sup>1, 11</sup> peut se révéler insuffisante.

Comme pour tous les vaccins injectables, les interventions et la surveillance médicales appropriées doivent toujours être facilement accessibles au cas où se produirait une réaction anaphylactique, bien que cette éventualité soit peu probable, après l'administration du vaccin.

INFLUVAC ne doit pas être administré au niveau des fesses en raison des quantités variables de tissu adipeux à cet endroit, ni par voie intradermique; ces voies d'administration pourraient donner lieu à une réponse atténuée.

INFLUVAC ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

Il faut avoir à portée de main de la solution de chlorhydrate d'épinéphrine stérile (1:1 000) et d'autres médicaments appropriés pour usage immédiat en cas de réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité aiguë au vaccin<sup>9</sup>. Les professionnels de la santé doivent connaître à fond les recommandations en matière de traitement d'urgence de l'anaphylaxie dans un contexte extra-hospitalier, y compris le dégagement adéquat des voies aériennes.

Avant l'administration de tout vaccin, toutes les précautions nécessaires doivent être prises pour prévenir les réactions indésirables. Cela inclut une révision des antécédents du patient en ce qui a trait à une hypersensibilité possible au vaccin ou à un vaccin similaire, la détermination des antécédents d'immunisation et la présence de toute contre-indication à l'immunisation, l'état de santé actuel, de même que des connaissances à jour de la littérature publiée au sujet de l'emploi du vaccin en question.

Les injections intramusculaires doivent être administrées avec précaution chez les personnes qui souffrent de troubles de la coagulation ou qui sont sous anticoagulothérapie en raison du risque d'hémorragie<sup>1, 9</sup>.

Les vaccins antipneumococciques et antigrippaux peuvent être administrés au cours d'une même visite, mais en des points distincts, au moyen d'aiguilles et de seringues stériles distinctes, sans effets secondaires accrus. Le vaccin antigrippal doit être administré une fois par année, mais le vaccin antipneumococcique est administré une fois seulement aux adultes<sup>9</sup>.

Le virus de la grippe subit parfois des changements antigéniques importants. C'est pourquoi des vaccins différents sont fabriqués chaque année. INFLUVAC, tel qu'il est fabriqué actuellement, n'est pas efficace contre toutes les souches possibles du virus de la grippe<sup>1,2</sup>. La protection se limite aux souches virales à partir desquelles le vaccin est fabriqué ou à des souches étroitement apparentées<sup>1,2</sup>.

L'utilisation de doses fractionnées pour tenter de réduire l'intensité des réactions indésirables ne peut être recommandée, parce qu'on ne dispose pas de preuves suffisantes sur l'innocuité ou l'efficacité de ces doses moindres<sup>1</sup>.

Comme pour tous les vaccins, il se peut que l'immunisation au moyen d'INFLUVAC ne protège pas à 100 % les sujets prédisposés.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Sans objet.

### **Cardiovasculaire**

Sans objet.

### **Dépendance/tolérance**

Sans objet.

### **Oreilles/nez/gorge**

Sans objet.

### **Endocrinien/métabolisme**

Sans objet.

### **Gastro-intestinal**

Sans objet.

### **Génito-urinaire**

Sans objet.

### **Hématologique**

Voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Sans objet.

### **Immunitaire**

Sans objet.

### **Neurologique**

Voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

### **Ophtalmologique**

Sans objet.

### **Considérations périopératoires**

Sans objet.

### **Psychiatrique**

Sans objet.

### **Rénal**

Sans objet.

### **Respiratoire**

Sans objet.

### **Sensibilité/résistance**

Voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

Sans objet.

### **Peau**

Sans objet.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

Les données limitées dont on dispose au sujet des vaccinations administrées à des femmes enceintes n'indiquent pas que les effets négatifs sur le fœtus et sur la mère aient été attribuables au vaccin. L'utilisation de ce vaccin peut être envisagée à partir du deuxième trimestre de grossesse<sup>9</sup>. Pour les femmes enceintes souffrant de problèmes de santé qui les exposent à un risque accru de complications associées à la grippe, l'administration du vaccin est recommandée, peu importe le stade de la grossesse<sup>9</sup> (voir la section INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

#### **Femmes qui allaitent :**

Des données permettent d'indiquer que le vaccin antigrippal est sûr chez les mères qui allaitent<sup>1</sup>.

#### **Gériatrie (> 65 ans) :**

INFLUVAC est indiqué chez les personnes de 65 ans et plus<sup>1, 6, 7</sup> (voir la section INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Après un vaccin antigrippal, des résultats faussement positifs ont été observés lors des tests sérologiques à l'aide de la méthode ELISA visant à détecter la présence d'anticorps dirigés contre le VIH-1, l'hépatite C et particulièrement le HTLV-1. La technique appelée *Western Blot* réfute les résultats. Les réactions faussement positives transitoires peuvent être attribuables à une réaction de l'IgM induite par le vaccin.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

La vaccination au moyen d'INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) ne peut pas provoquer la grippe, parce que le vaccin ne renferme pas de virus vivant.

Les réactions locales comprennent : rougeur, enflure, démangeaisons, chaleur, douleur, restriction de la mobilité du bras, induration et taches bleues<sup>1, 12</sup>. La réaction locale la plus fréquente est une sensibilité au point d'injection qui peut durer jusqu'à deux jours chez les adultes, mais qui interfère rarement avec les activités normales<sup>12</sup>. L'acétaminophène à titre prophylactique peut réduire la fréquence de la douleur au point d'injection<sup>1, 14</sup>.

Réactions systémiques : fièvre, sudation accrue, céphalées, malaises, frissons, myalgies, arthralgie et fatigue<sup>1, 12</sup>. La réaction systémique la plus fréquente est la céphalée<sup>12</sup>.

Les réactions allergiques au vaccin antigrippal, qui dans de rares cas pourraient entraîner un choc anaphylactique<sup>12, 13</sup>, sont probablement une conséquence de l'hypersensibilité à l'un ou l'autre des composants du vaccin.

Les troubles neurologiques qui ont été signalés après l'administration d'un vaccin antigrippal sont notamment : la névrite, l'encéphalomyélite, les convulsions fébriles et la paresthésie<sup>12, 13, 15, 16</sup>.

De rares cas de vasculite systémique ont été signalés chez des personnes après une vaccination antigrippale, mais la relation de cause à effet n'a pas été établie<sup>13</sup>.

### **Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques**

En tout, 1 856 patients ont reçu INFLUVAC avec thimérosal ou INFLUVAC sans thimérosal lors des essais cliniques. L'innocuité d'INFLUVAC a été évaluée lors des essais cliniques suivants : mises à jour annuelles obligatoires de la composition des souches portant sur au moins 50 adultes âgés de 18 à 60 ans et sur au moins 50 sujets âgés de 60 ans ou plus menés entre 1993 et 2002 au moyen d'INFLUVAC avec thimérosal; une étude comparant INFLUVAC sans thimérosal et INFLUVAC avec thimérosal; une étude sur INFLUVAC sans thimérosal; et une

étude menée auprès de 52 enfants à haut risque (âgés de six mois à quatre ans) vaccinés au moyen d'INFLUVAC avec thimérosal.

Les évaluations d'innocuité (c.-à-d., réactogénicité locale et systémique) sont effectuées au cours des trois premiers jours suivant la vaccination.

Les effets indésirables qui suivent ont été observés au cours des essais cliniques aux fréquences indiquées ci-dessous (Tableau 1).

**Tableau 1. Résumé des effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

Système organique	Fréquents ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Troubles du système nerveux	Céphalées*
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Sudation*
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	Myalgie, arthralgie*
Troubles généraux et atteintes au point d'injection	Fièvre, malaises, frissons, fatigue Réactions locales : rougeur, enflure, douleur, ecchymoses, induration*

\*Ces réactions disparaissent habituellement après 1 ou 2 jours sans traitement.

Les données sur la réactogénicité se trouvent aux Tableaux 2, 3 et 4.

**Tableau 2. Réactions locales et systémiques au cours des trois jours suivant la vaccination au moyen d'INFLUVAC, avec thimérosal**

Total N = 1 596	Adultes N* (âgés de 18 à 59 ans) % (n/N)	Sujets âgés N = 540 (âgés de 60 ans et plus) % (n)
<b>Réactions locales</b>		
Rougeurs	12,5 (132/1 052)	9,4 (51)
Enflure	10,4 (109/1 053)	6,1 (33)
Démangeaisons	6,3 (66/1 052)	4,4 (24)
Chaleur	11,2 (118/1 054)	5,9 (32)
Douleur au toucher	42,6 (449/1 055)	9,1 (49)
Douleur persistante	8,2 (86/1 053)	2,6 (14)
Restriction de la mobilité du bras	10,3 (109/1 054)	2,2 (12)
Induration	10,2 (107/1 048)	6,5 (35)
Taches bleues	2,6 (27 /1 052)	2,6 (14)
<b>Réactions systémiques</b>		
Fièvre	4,3 (45/1 053)	1,5 (8)
Sudation accrue	5,0 (53/1 053)	3,7 (20)
Céphalées	12,9 (136/1 052)	8,3 (45)
Malaises	6,0 (63/1 053)	4,3 (23)
Insomnie	4,6 (48/1 052)	4,8 (26)
Frissons	2,1 (22/1 052)	1,9 (10)

\* Nombre de sujets n'ayant aucune donnée manquante      % = n/N (nombre de cas/nombre de sujets n'ayant aucune donnée manquante)

**Tableau 3. Réactions locales et systémiques au cours des trois jours suivant la vaccination au moyen d'INFLUVAC, sans thimérosal (n = 197)**

Total N = 197	Adultes N = 144 (âgés de 18 à 59 ans) % (n)	Sujets âgés N = 53 (âgés de 60 ans et plus) % (n)
<b>Réactions locales</b>		
Rougeurs	17,4 (25)	3,8 (2)
Enflure	11,8 (17)	3,8 (2)
Démangeaisons	3,5 (5)	7,5 (4)
Chaleur	7,6 (11)	5,7 (3)
Douleur au toucher	41,7 (60)	5,7 (3)
Douleur persistante	3,5 (5)	1,9 (1)
Restriction de la mobilité du bras	13,2 (19)	3,8 (2)
Induration	16,7 (24)	1,9 (1)
Taches bleues	4,2 (6)	3,8 (2)
<b>Réactions systémiques</b>		
Fièvre	3,5 (5)	3,8 (2)
Sudation accrue	11,8 (17)	1,9 (1)
Céphalées	2,8 (4)	3,8 (2)
Malaises	3,5 (5)	3,8 (2)
Insomnie	2,1 (3)	0,0 (0)

**Tableau 4. Réactions locales et systémiques au cours des trois jours suivant la vaccination d'enfants au moyen d'INFLUVAC, avec thimérosal**

Total N = 52	Enfants (âgés de 6 mois à 4 ans) % (n)
<b>Réactions locales</b>	
Rougeurs	11,5 (6)
Enflure	3,8 (2)
Démangeaisons	0,0 (0)
Chaleur	0,0 (0)
Douleur au toucher	0,0 (0)
Douleur persistante	0,0 (0)
Restriction de la mobilité du bras	0,0 (0)
Induration	7,7 (4)
Taches bleues	5,8 (3)
<b>Réactions systémiques</b>	
Fièvre	26,9 (14)
Sudation accrue	11,5 (6)
Malaises	11,5 (6)
Insomnie	25,0 (13)
Perte d'appétit	15,2 (8)
Exacerbation des pleurs	15,2 (8)
Exacerbation de l'irritabilité	25,0 (13)

Les données provenant des études de mises à jour annuelles d'INFLUVAC avec thimérosal montrent que les réactions locales et systémiques sont survenues le plus souvent au cours de la première journée suivant la vaccination (40,7 % et 13,3 %, respectivement). Au cours du

deuxième et troisième jours suivant la vaccination, les taux de réactions locales ont diminué à 25,4 % et 10,3 %, respectivement. Les taux de réactions systémiques sont, pour leur part, passés à 9,2 % et 6,5 %.

Les données tirées d'études cliniques sur INFLUVAC sans thimérosal montrent que les réactions locales sont survenues le plus souvent le premier jour suivant la vaccination (37,1 %) et ont diminué au cours des deuxième et troisième jours, pour atteindre 30,5 % et 14,7 %, respectivement. Pour ce qui est des réactions systémiques, peu de participants à l'étude ont fait état de réactions systémiques et les chiffres signalés sont demeurés stables au cours des trois premiers jours (8,6 %, 7,6 % et 5,1 %, respectivement).

Comme le résume le Tableau 5, les réactions, tant locales que systémiques, associées aux deux préparations sont comparables. La réaction locale la plus fréquente a été la douleur au toucher (31 % et 32 % pour le vaccin avec et sans thimérosal, respectivement), et la réaction systémique la plus fréquente a été la céphalée (11 % et 9 % pour le vaccin avec et sans thimérosal, respectivement).

**Tableau 5. Comparaison de la réactogénicité au vaccin INFLUVAC sans thimérosal versus avec thimérosal**

Paramètre d'évaluation	INFLUVAC sans thimérosal n = 197 % (n)	INFLUVAC avec thimérosal n = 1 692 % (n)
Douleur au toucher au point d'injection	32 % (63)	31 % (52)
Céphalées	9 % (18)	11 % (19)
Tout symptôme local	45 % (89)	45 % (76)
Tout symptôme systémique	14 % (28)	19 % (32)
Inconfort modéré ou sévère	0 % (0)	3 % (51)

Une étude clinique regroupant des enfants à haut risque atteints de maladie respiratoire chronique ou de maladie cardiaque congénitale, âgés de six mois à quatre ans, à qui on a administré INFLUVAC avec thimérosal, a révélé qu'après les deux vaccinations, l'incidence des réactions locales (23 %) et systémiques (48 %), quelles qu'elles soient dans ce groupe en particulier, a été jugée comparable à celle qui avait été signalée chez des adultes en bonne santé.

Ces enfants ont reçu deux vaccinations distinctes et on mesurait en outre chez eux les paramètres de perte d'appétit et d'exacerbation des pleurs et de l'irritabilité. Toutes les réactions ont été consignées dans le questionnaire par le parent/tuteur (plutôt que d'être signalées directement).

Les réactions consignées se sont révélées de nature relativement mineure et ont disparu en l'espace de quelques jours.

### **Effets indésirables au médicament peu courants déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)**

Sans objet.

## **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

Non disponibles/sans objet.

## **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance post-commercialisation**

En plus des effets indésirables aussi observés durant les essais cliniques, on a rapporté lors de la surveillance post-commercialisation les effets indésirables suivants :

### Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :

Thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie transitoire.

### Troubles du système immunitaire :

Réactions allergiques, dans de rares cas pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique, œdème de Quincke (angio-œdème).

### Troubles du système nerveux :

Névralgie, paresthésie, convulsions fébriles, troubles neurologiques, tels que : encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré.

### Troubles vasculaires :

Vasculite, avec atteinte rénale transitoire dans de très rares cas.

### Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :

Réactions cutanées généralisées, y compris prurit, urticaire et éruptions cutanées non spécifiques.

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) a été observé chez des adultes ayant reçu un vaccin antigrippal d'origine porcine en 1976 et, selon les preuves, il pourrait y avoir eu un rapport de cause à effet entre ce vaccin et certains cas de SGB au cours de cette saison<sup>1</sup>. Dans le cadre d'une analyse approfondie des études effectuées depuis 1976, le *United States Institute of Medicine* a conclu que les preuves sont inadéquates pour accepter ou rejeter la théorie du rapport de causalité entre le SGB chez les adultes et les vaccins antigrippaux administrés après le programme de vaccination antigrippale d'origine porcine en 1976<sup>1</sup>.

Au Canada, l'incidence historique du SGB serait d'à peine plus de 20 cas par million de population selon une étude effectuée en Ontario et au Québec<sup>1</sup>. Divers agents infectieux tels que *Campylobacter jejuni*, ont été associés au SGB. On ignore si le virus de la grippe est lui-même associé au SGB. On ignore également s'il y a un rapport de cause à effet entre la vaccination antigrippale et le risque accru de récurrence du SGB chez les personnes ayant déjà des antécédents de SGB. Il semble prudent pour l'instant d'éviter une revaccination antigrippale chez les personnes dont on sait que dans le passé, elles ont présenté un SGB dans les six à huit semaines suivant une vaccination antigrippale<sup>1</sup>. Le taux de SGB associé au vaccin INFLUVAC reste, selon les conclusions, à l'intérieur de l'incidence historique prévisible.

À ce jour, rien n'indique que le vaccin antigrippal prédisposerait au syndrome de Reye<sup>1,3</sup>.

Le syndrome oculorespiratoire (SOR) a été signalé de façon sporadique au Canada, aux États-Unis et en Europe après une immunisation antigrippale. Depuis la saison 2000-2001, le SOR se définit comme l'apparition de rougeurs oculaires bilatérales et [ou] de symptômes respiratoires (toux, respiration sifflante, sensation d'oppression thoracique, difficulté respiratoire, problèmes de déglutition, enrouement ou maux de gorge) et [ou] d'une enflure du visage dans les 24 heures qui suivent l'administration du vaccin antigrippal. Le mécanisme pathophysiologique qui sous-tend le SOR demeure inconnu<sup>1</sup>.

Après la saison de la grippe 2000-2001, un nombre moins important de cas de SOR ont été signalés à Santé Canada.

Veillez consulter le *Guide canadien d'immunisation* pour obtenir plus de détails sur l'administration du vaccin et le traitement des effets indésirables.

Les médecins, les infirmières et les pharmaciens doivent signaler toute réaction indésirable survenant immédiatement ou peu de temps après la vaccination, quelle qu'elle soit, conformément aux règlements locaux en vigueur et en faire mention au fabricant : Groupe de la pharmacovigilance, Laboratoires Abbott, Limitée, 8401, route Transcanadienne, Saint-Laurent, QC H4S 1Z1 Canada. Téléphone : 1-800-699-9948.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

On ne connaît l'existence d'aucune interaction entre INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) et d'autres vaccins ou médicaments.

### **Interactions médicament-médicament**

INFLUVAC peut être administré en même temps que d'autres vaccins. La vaccination doit être administrée sur différents membres. Il convient de noter que les réactions indésirables peuvent être plus marquées.

La réponse immunologique peut être diminuée si le patient est sous traitement immunosuppresseur.

### **Théophylline et anticoagulants**

Le vaccin antigrippal peut entraver la clairance de la théophylline et d'anticoagulants comme la warfarine. Toutefois, les études cliniques n'ont montré aucun effet indésirable pouvant être attribué à ces médicaments chez les patients recevant un vaccin antigrippal.

### **Interactions médicament-aliment**

Inconnues.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Inconnues.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Après un vaccin antigrippal, des résultats faussement positifs ont été observés lors des tests sérologiques à l'aide de la méthode ELISA visant à déceler les anticorps dirigés contre le VIH-1, l'hépatite C et particulièrement le HTLV1. La technique appelée *Western Blot* réfute les résultats. Les réactions faussement positives transitoires peuvent être attribuables à une réaction de l'IgM induite par le vaccin.

### **Effets du médicament sur le style de vie**

INFLUVAC est peu susceptible d'exercer un effet sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser de la machinerie.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

La dose recommandée d'INFLUVAC chez les adultes de plus de 18 ans est de 0,5 mL.

### **Dose oubliée**

Sans objet.

### **Administration**

Les produits biologiques parentéraux doivent être inspectés visuellement pour déceler la présence de particules étrangères et [ou] de décoloration avant leur administration. Le cas échéant, le produit ne doit pas être administré.

Pour obtenir des renseignements sur l'administration des vaccins, consulter le Guide canadien d'immunisation et le site Web de Santé Canada.

Le patient doit avoir un dossier d'immunisation personnel permanent<sup>9</sup>. De plus, le médecin et l'infirmière doivent obligatoirement consigner toutes les vaccinations dans le dossier médical permanent de chaque patient. Ainsi, le dossier permanent au cabinet médical doit renfermer le nom du vaccin, la date où il a été administré, la dose, le fabricant et le numéro de lot<sup>9</sup>.

INFLUVAC doit être administré par injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde.

INFLUVAC est un liquide incolore limpide, présenté dans des seringues préremplies à dose unique avec / sans aiguille.

INFLUVAC doit atteindre la température ambiante avant d'être administré.

Pour les seringues sans aiguille, retirer le capuchon et y fixer une aiguille.

Il faut agiter la seringue préremplie afin de distribuer uniformément la suspension avant son administration.

Retirer le capuchon de l'aiguille, expulser l'air que pourrait contenir la seringue en tenant l'aiguille à la verticale vers le haut et en enfonçant lentement le piston.

Ne pas administrer par voie intravasculaire.

Ne pas remettre le capuchon sur les aiguilles et jeter la seringue de la façon appropriée.

**Reconstitution :** INFLUVAC est présenté sous forme de suspension prête pour l'injection en doses de 0,5 mL.

**Solutions orales :** Sans objet.

**Produits parentéraux :** Sans objet.

### **SURDOSAGE**

Le cas échéant, il est peu probable qu'un surdosage ait des effets néfastes.

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mécanisme d'action

INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) est un vaccin sous-unité trivalent contenant un virus de la grippe inactivé, mis en croissance dans un œuf à partir des antigènes de surface isolés des souches de *myxovirus influenzae* A et B. L'inoculation de l'antigène préparé à partir d'un virus de la grippe inactivé stimule la production d'anticorps spécifiques. Une protection n'est conférée que contre les souches de virus à partir desquelles le vaccin a été préparé ou contre des souches étroitement apparentées.

Les virus de la grippe A sont classés en sous-types, selon deux antigènes de surface : hémagglutinine (H) et neuraminidase (N)<sup>1,2,3</sup>. Trois sous-types d'hémagglutinine (H1, H2, H3) et deux sous-types de neuraminidase (N1, N2) sont reconnus parmi les virus de la grippe A qui ont causé une maladie répandue chez l'être humain. L'immunité contre ces antigènes, et surtout contre l'hémagglutinine, réduit le risque d'infection et atténue la gravité de la maladie en cas d'infection. L'infection par un virus d'un sous-type confère une protection minimale, voire nulle, contre d'autres sous-types de virus. La variation antigénique dans le temps et à l'intérieur d'un sous-type peut être telle que l'infection ou la vaccination au moyen d'une souche n'induit pas l'immunité contre les souches du même sous-type dont la parenté est plus éloignée. Bien que les virus de la grippe B se soient montrés plus stables sur le plan antigénique comparativement aux virus de la grippe A, on observe néanmoins une variation antigénique. C'est pourquoi on assiste encore de nos jours à d'importantes épidémies de maladies respiratoires causées par des variantes de la grippe<sup>1,3</sup>. Les caractéristiques antigéniques des souches du virus de la grippe actuelles et émergentes forment la base à partir de laquelle sont sélectionnées les souches virales qui entrent dans la fabrication de chaque vaccin annuel<sup>1,3</sup>.

Chaque vaccin antigrippal annuel renferme trois souches virales, représentant les virus de la grippe les plus susceptibles de circuler au Canada sur la base des recommandations formulées par l'OMS<sup>1,2,3</sup> pour l'hémisphère Nord.

### **Pharmacodynamique**

Les taux d'anticorps protecteurs sont généralement atteints en l'espace de deux à trois semaines suivant la vaccination.

## **Pharmacocinétique**

Étant donné qu'il s'agit d'un produit vaccinal, les études de pharmacocinétique ne s'appliquent pas.

**Absorption** : Sans objet.

**Distribution** : Sans objet.

**Métabolisme** : Sans objet.

**Excrétion** : Sans objet.

## **Populations particulières et états pathologiques**

**Pédiatrie** : Sans objet.

**Gériatrie** : Sans objet.

**Sexe** : Sans objet.

**Race** : Sans objet.

**Insuffisance hépatique** : Sans objet.

**Insuffisance rénale** : Sans objet.

**Polymorphisme génétique** : Sans objet.

## **Durée de l'effet**

Les titres d'anticorps protecteurs durent généralement au moins six mois et peuvent persister jusqu'à un an ou plus<sup>2, 20</sup>. De nouveaux vaccins antigrippaux sont fabriqués chaque année, conformément aux recommandations de l'OMS. Il faut donc s'attendre à ce que les patients vaccinés peu de temps avant le début de l'activité grippale prévue (novembre, dans l'hémisphère Nord) soient protégés contre la grippe ou ses complications durant toute la saison de la grippe (de novembre à avril).

Les données sérologiques couvrant une période de 52 semaines à partir de la vaccination de sujets adultes en bonne santé âgés de 18 à 60 ans ont montré une diminution substantielle des titres d'anticorps, phénomène prévisible en ce qui concerne les vaccins antigrippaux. Pourtant, les moyennes géométriques de titres (MGT) à 52 semaines sont nettement supérieures aux valeurs prévacinales. Le déclin des MGT observé au cours d'une période d'un an a été d'environ 50-70 % pour les deux souches. Les taux soutenus de titres d'anticorps protecteurs concordent avec la protection attendue durant une saison grippale, soit jusqu'à six mois après la vaccination.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) doit être conservé entre 2 et 8 °C (au réfrigérateur). Ne pas congeler. Garder à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser le vaccin après la date d'expiration inscrite sur l'étiquette.

Étant donné qu'aucune étude de compatibilité n'a été menée, ce produit ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) doit atteindre la température ambiante avant d'être utilisé. Bien agiter avant l'utilisation.

Tout reste de médicament ou déchet doit être jeté conformément aux exigences locales.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes posologiques**

INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) est présenté dans une seringue préremplie de 0,5 mL de suspension pour injection (verre, type I) avec / sans aiguille.

### **Composition**

Une dose unique (0,5 mL) contient ce qui suit :

### **Ingrédients actifs**

Pour la saison 2011/2012, chaque dose d'INFLUVAC renferme de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine des souches virales suivantes :

- A/California/7/2009 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) : souche dérivée utilisée, virus réassorti NYMC X-181;
- A/Perth/16/2009 (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) : souche analogue utilisée, virus réassorti NYMC X-187 dérivé de A/Victoria/210/2009;
- B/Brisbane/60/2008.

### **Autres ingrédients**

#### *Excipients*

Chlorure de potassium	0,1 mg
Phosphate monobasique de potassium	0,1 mg

Phosphate disodique déshydraté	0,67 mg
Chlorure de sodium	4,0 mg
Chlorure de calcium déshydraté	0,067 mg
Chlorure de magnésium hexahydraté	0,05 mg
Eau pour injection	Jusqu'à 0,5 mL

*Reliquats du procédé de fabrication*

INFLUVAC renferme également d'infimes quantités résiduelles d'œuf, de protéines de poulet, de formaldéhyde, de bromure de cétyltriméthylammonium, de polysorbate 80 et de gentamicine.

INFLUVAC ne contient ni thimérosal, ni mercure, ni agent de conservation.

**Conditionnement**

INFLUVAC est présenté en seringues de verre préremplies avec / sans aiguille de 0,5 mL de suspension pour injection. Les seringues sont faites de verre neutre de type 1. Le système récipient-fermeture utilisé pour INFLUVAC est exempt de latex.

INFLUVAC est présenté dans les formats suivants :

Emballage simple – la seringue est emballée dans une boîte de carton munie d'un sceau d'inviolabilité.

Emballage de dix – les seringues sont emballées dans une boîte de carton munie d'un sceau d'inviolabilité prévue pour 10 seringues.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Nom propre : Vaccin sous-unité contre le virus de la grippe (antigène de surface inactivé).

Nom chimique : Stock monovalent renfermant les antigènes de surface hémagglutinine et neuraminidase inactivés des souches du virus de la grippe recommandées par l'OMS/CCNI.

Formule moléculaire et masse moléculaire : Sans objet.

Formule développée : Sans objet.

Propriétés physicochimiques : Le stock monovalent est un liquide de limpide à légèrement opalescent. Le pH du stock monovalent est de 6,9 à 7,5.

#### Caractéristiques du produit

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS et du CCNI (pour l'hémisphère Nord). La souche virale est fournie sous forme de souche virale principale par le NIBSC (*National Institute for Biological Standards and Control*, Potters Bar, R.-U.), ou par un autre laboratoire désigné par l'OMS. La souche virale principale est propagée dans des œufs de poule EOPS (exempts d'organismes pathogènes spécifiques) embryonnés afin de générer un virus de souche mère (VSM). Le virus de travail est généré par la propagation du virus de souche mère dans des œufs de poule EOPS embryonnés.

Le virus de travail est dilué dans une suspension principale qui est ensuite inoculée à des œufs embryonnés. Les œufs inoculés sont mis en incubation pendant environ trois jours. Après l'incubation, ils sont refroidis jusqu'à  $5 \pm 3$  °C pendant 12 à 48 heures.

Le liquide allantoïque recueilli à partir des œufs est clarifié à l'aide d'une centrifugeuse pour retirer les cellules et les débris d'œufs. Une fois clarifié, le liquide allantoïque de la cueillette d'une seule souche est ensuite séparé par centrifugation en gradient de zone (0-60 % de saccharose). Les fractions renfermant le virus avec environ 47 pour 35 % m/m de saccharose sont recueillies et inactivées en deux stades, au moyen d'un traitement au formaldéhyde : tout d'abord pendant 18 à 72 heures, puis pendant 4 à 10 jours. Les fractions inactivées sont regroupées, filtrées et diluées avec du PBS (solution tampon de phosphate). Le saccharose et le formaldéhyde sont retirés par ultrafiltration. L'hémagglutinine et la neuraminidase sont solubilisées par l'ajout de polysorbate 80 et de CTAB (bromure de cetyltriméthylammonium). Les résidus non solubilisés de particules virales sont extraits par centrifugation. Le CTAB et le

polysorbate 80 sont retirés du surnageant par adsorption sur une quantité adéquate de résine Amberlite XAD-4. Après adsorption des détergents, la résine Amberlite est retirée par filtration. Le PBS est ajouté et la suspension finale est stérilisée par filtration, ce qui constitue le stock de vaccin monovalent.

La fabrication du produit pharmaceutique (= lot final) repose sur le mélange de trois stocks monovalents et sur la dilution de la substance médicamenteuse qui joue le rôle de tampon afin de produire le stock final (= trivalent). Le stock final est introduit dans les seringues à dose unique au moyen d'une machine à remplissage Isolator, ce qui donne le produit final.

## **ESSAIS CLINIQUES**

### **Aspects démographiques de l'étude et plan des essais**

L'analyse des données inclut 24 études de vaccination effectuée au moyen d'INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) avec thimérosal durant la période allant de 1993 à 2002, une étude comparant INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) sans thimérosal et INFLUVAC avec thimérosal et une étude de mise à jour annuelle avec INFLUVAC sans thimérosal. Un aperçu de l'exposition et des données démographiques est donné aux tableaux 6 à 8. En tout, 1 659 sujets âgés de six mois et plus ont été vaccinés au moyen de doses standard d'INFLUVAC avec thimérosal : 1 010 adultes en bonne santé (18 à 60 ans) (Tableau 6), 597 sujets âgés (> 60 ans) (Tableau 6), 85 adultes en bonne santé âgés de 18 à 60 ans, lors d'un essai comparatif (Tableau 6) et 52 enfants à haut risque (6 mois à 4 ans) (Tableau 8). En tout, 197 sujets de 18 ans et plus ont été vaccinés au moyen de doses standard d'INFLUVAC sans thimérosal (Tableau 7) : 84 sujets âgés de 18 à 60 ans dans le cadre d'un essai comparatif, 60 sujets en bonne santé âgés de 18 à 60 ans dans le cadre d'une étude de mise à jour annuelle des souches et 53 sujets âgés de 60 ans et plus dans le cadre d'une étude de mise à jour annuelle des souches.

**Tableau 6. Résumé des données démographiques sur les patients ayant reçu INFLUVAC avec thimérosal**

Numéro de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets vaccinés	Âge moyen (valeurs extrêmes)	Sexe N <sub>homme</sub> /N <sub>femme</sub>
1	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	70	19,8 (18-31)	30/40
2	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	62	68,0 (55-82)	27/35
3	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	65	19,5 (18-27)	33/32
4	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	66	21,1 (17-51)	33/33
5 <sup>1</sup>	À double insu, randomisé, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	124	32,2 (19-59)	46/78
6	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	60	67,5 (60-79)	38/22
7	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	63	23,6 (21-47)	31/32
8	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	61	67,4 (60-84)	26/35
9	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	60	40,1 (19-59)	31/29
10 <sup>2</sup>	Randomisé, ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	57	28,3 (19-53)	16/41
11	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	61	38,1 (18-59)	33/28
12	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	60	66,5 (60-79)	35/25
13	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	60	30,1 (19-57)	37/23
14	Ouvert, par rapport aux	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et	60	65,8 (60-77)	32/28

Numéro de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets vaccinés	Âge moyen (valeurs extrêmes)	Sexe N <sub>homme</sub> /N <sub>femme</sub>
	valeurs de départ	15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines			
15	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	60	22,6 (18-42)	33/27
16	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	58	65,1 (60-80)	28/30
17	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	60	26,1 (19-55)	22/38
18	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	60	68,0 (60-84)	29/31
19	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	60	30,2 (19-56)	22/38
20	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	56	67,3 (60-79)	27/29
21	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	60	25,5 (18-55)	24/36
22	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	60	66,7 (60-80)	35/25
23	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	59	28,4 (18-56)	24/35
24	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	60	65,7 (60-79)	37/23
25 <sup>3</sup>	À double insu, randomisé, avec groupes parallèles	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	85	38,2 (18-59)	47/38

<sup>1</sup> Étude à double insu avec vaccin standard, traité soit par désoxycholate (DOC) pour réduire les concentrations d'endotoxine ou non traité par DOC. Comme il n'y avait aucune différence significative dans les paramètres mesurés quant à la réactogénicité et la sérologie, les données des deux groupes de traitement ont été regroupées pour cette analyse. Le DOC n'est plus utilisé dans le procédé de fabrication d'INFLUVAC.

<sup>2</sup> Étude comparative à double insu avec vaccin dérivé des œufs et dérivé de culture cellulaire (MDCK). Ici, seules les données portant sur les vaccins dérivés des œufs ont été incluses.

<sup>3</sup> Étude parallèle, comparative, à double insu avec INFLUVAC sans thimérosal et le type d'INFLUVAC standard utilisé normalement à l'époque. Ici, seules les données relatives au INFLUVAC standard renfermant du thimérosal ont été incluses.

**Tableau 7. Résumé des données démographiques sur les patients ayant reçu INFLUVAC sans thimérosal**

Numéro de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets vaccinés	Âge moyen (valeurs extrêmes)	Sexe N <sub>homme</sub> /N <sub>femme</sub>
25 <sup>1</sup>	À double insu, randomisé, avec groupes parallèles	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	84	38,3 (18-59)	44/40
26 <sup>2</sup> (sujets adultes)	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	60	29,8 (18-59)	16/44
26 <sup>2</sup> (sujets âgés)	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	53	68,2 (60-79)	26/27

<sup>1</sup> Étude parallèle, comparative, à double insu avec INFLUVAC sans thimérosal et INFLUVAC standard. Ici, seules les données relatives à INFLUVAC sans thimérosal ont été incluses.

<sup>2</sup> Autrefois, les études de mise à jour annuelle étaient effectuées chez de jeunes adultes ( $\geq 18$  et  $\leq 60$  ans) et chez des sujets âgés ( $> 60$  ans); lors des études récentes de mise à jour annuelle, les deux groupes d'âge participaient au même protocole.

<sup>3</sup> En 2003, aucune étude de mise à jour annuelle distincte n'a été nécessaire, étant donné que la composition des souches n'avait pas changé depuis la saison grippale antérieure.

**Tableau 8. Résumé des données démographiques sur les enfants à haut risque âgés de 6 mois à 4 ans ayant reçu INFLUVAC avec thimérosal**

Numéro de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets vaccinés	Âge moyen (valeurs extrêmes)	Sexe N <sub>homme</sub> /N <sub>femme</sub>
27	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,25 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 4 semaines	52 <sup>1</sup>	19,5 mois (6-48 mois)	25/27

<sup>1</sup> 52 enfants qui ont débuté l'étude, dont 51 ont terminé l'étude.

## Résultats de l'étude

### Immunogénicité

Les données d'immunogénicité étaient les titres pré- et post-vaccination par sujet et souche vaccinale, déterminés par duplication. Après transformation logarithmique, les paramètres d'immunogénicité demandés par le CPMP<sup>19</sup> (Tableau 9) ont été calculés selon chaque étude. L'ordre moyen d'augmentation (OMA), le nombre de sujets obtenant des titres protecteurs de plus de 40 après la vaccination (séroprotection [SP<sub>post</sub>]) et les nombres d'augmentation des titres équivalant au moins au quadruple (séroconversion [SC]). De plus, la moyenne géométrique des titres (MGT) pré- et post-vaccination et les nombres de sujets obtenant un titre protecteur de plus de 40 avant la vaccination (SP<sub>pré.</sub>), ont été déterminés.

**Tableau 9. Critères d'évaluation des vaccins antigrippaux, selon le CPMP<sup>19</sup>**

Tranche d'âge	Paramètres sérologiques	Critères
Adultes de 18 à 60 ans	OMA	> 2,5 fois
	SP (% de sujets obtenant un titre > 40)	> 70 %
	SC (% de sujets séroconvertis ou ayant une élévation des titres équivalant au moins au quadruple)	> 40 %
Adultes ≥ 60 ans (sujets âgés)	OMA	> 2,0 fois
	SP (% de sujets obtenant un titre > 40)	> 60 %
	SC (% de sujets séroconvertis ou ayant une élévation des titres équivalant au moins au quadruple)	> 30 %

Dans l'ensemble des 26 études menées chez les adultes jeunes et âgés, les critères actuels du CPMP pour une immunogénicité suffisante (répondant à au moins l'un des critères pour chacune des trois souches) ont été atteints. En fait, dans 24 études sur 26, les trois critères ont été atteints pour toutes les souches vaccinales. L'absence de thimérosal n'a pas affecté l'immunogénicité du vaccin puisque les trois critères du CPMP pour les trois souches ont été atteints et aucune différence n'a été notée comparativement au produit avec thimérosal.

Étant donné qu'il n'y a pas de critères du CPMP pour les enfants, les critères du CPMP fixés pour les sujets adultes ont été utilisés pour évaluer les données observées chez les enfants à haut risque. Les critères du CPMP pour l'immunogénicité ont été atteints auprès de cette population spécifique de jeunes enfants à risque.

Les tableaux 10 à 12 montrent les paramètres sérologiques pour toutes les études chez les adultes/sujets âgés, selon les types et les sous-types. La réponse sérologique, mesurée par un certain nombre de paramètres, s'est révélée excellente dans la plupart des cas, ce qui confirme les observations antérieures.

Pour INFLUVAC avec thimérosal, les 74 valeurs d'OMA et de SC présentées au Tableau 10 ont excédé les critères du CPMP, de même que 71 des 74 valeurs de SP<sub>post</sub>. Dans 44 cas, les valeurs de SP<sub>post</sub> étaient supérieures à 90 %. Dans trois études, les valeurs de SP<sub>post</sub> de certaines souches n'ont pas atteint la valeur requise par le CPMP : l'étude n° 2 (sujets âgés) pour les souches virales A-H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> et B et l'étude n° 9 (jeunes adultes) pour la souche virale A-H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Le critère global du CPMP a néanmoins été atteint dans ces trois études (c.-à-d., les autres critères du CPMP pour ces

souches ont été atteints). Pour INFLUVAC sans thimérosal, les critères du CPMP sur le plan des OMA, SC et SP<sub>post</sub> ont été atteints avec les trois souches utilisées.

Une étude comparative a analysé l'effet de l'absence de l'agent de conservation thimérosal sur l'immunogénicité du vaccin. Les résultats obtenus au cours de cette étude (tableaux 11 et 12), montrent que l'absence d'un agent de conservation n'exerce aucun effet sur l'efficacité du vaccin.

Dans l'étude auprès des enfants à risque élevé âgés de 6 mois à 4 ans (Tableau 13), le vaccin a donné lieu à une forte réaction immunogène contre les trois antigènes hémagglutinine. En fait, les critères du CPMP applicables aux sujets adultes et âgés ont également été atteints pour ce groupe spécifique.

**Tableau 10. Paramètres sérologiques pour INFLUVAC avec thimérosal – pré- et post-MGT, OMA, pré- et post-SP et SC**

N° de l'étude	Sous-type	N	MGT <sub>pré</sub> *		MGT <sub>post</sub> *		OMA*		SP <sub>pré</sub> †		SP <sub>post</sub> †		SC†	
1	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	69	13,2	(9,9 - 17,6)	199,3	(150,1 - 264,6)	15,1	(10,3 - 22,1)	20,3	(10,8 - 29,8)	94,2	(88,7 - 99,7)	82,6	(73,7 - 91,6)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	69	27,4	(20,2 - 37,2)	423,8	(321,8 - 558,2)	15,5	(10,5 - 22,8)	47,8	(36,0 - 59,6)	100,0		78,3	(68,5 - 88,0)
	B	69	20,9	(16,0 - 27,2)	391,8	(286,1 - 536,5)	18,8	(13,6 - 25,8)	37,7	(26,2 - 49,1)	97,1	(93,1 - 100)	88,4	(80,9 - 96,0)
2	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	53	6,0	(5,2 - 7,0)	89,6	(54,7 - 46,8)	14,9	(9,5 - 23,5)	1,9	(0 - 5,5)	73,6	(61,7 - 85,5)	77,4	(66,1 - 88,6)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	53	5,5	(5,0 - 6,1)	32,7	(22,8 - 47,0)	5,9	(4,1 - 8,6)	1,9	(0 - 5,5)	52,8	(39,4 - 66,3)	64,2	(51,2 - 77,1)
	B	53	7,9	(6,6 - 9,5)	35,3	(25,1 - 49,5)	4,4	(3,2 - 6,3)	1,9	(0 - 5,5)	56,6	(43,3 - 69,9)	49,1	(35,6 - 62,5)
3	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	64	13,0	(9,5 - 17,6)	376,7	(270,0 - 525,5)	29,1	(17,8 - 47,5)	21,9	(11,7 - 32,0)	96,9	(92,6 - 100)	84,4	(75,5 - 93,3)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	64	20,2	(15,1 - 27,0)	212,7	(152,9 - 296,0)	10,5	(7,0 - 15,9)	39,1	(27,1 - 51,0)	92,2	(85,6 - 98,8)	76,6	(66,2 - 86,9)
	B	64	16,1	(11,8 - 21,9)	421,9	(306,6 - 580,4)	26,3	(16,4 - 42,1)	25,0	(14,4 - 35,6)	98,4	(95,4 - 100)	89,1	(81,4 - 96,7)
4	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	66	38,9	(8,9 - 170,5)	1017,3	(261,7 - 3954,9)	26,2	(17,1 - 40,1)	27,3	(16,5 - 38,0)	93,9	(88,2 - 99,7)	83,3	(74,3 - 92,3)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	66	62,6	(14,4 - 272,9)	549,1	(139,5 - 2160,7)	8,8	(5,8 - 13,2)	45,5	(33,4 - 57,5)	95,5	(90,4 - 100)	63,6	(52,0 - 75,2)
	B	66	47,4	(10,9 - 206,8)	896,9	(230,5 - 3489,8)	18,9	(12,8 - 27,9)	28,8	(17,9 - 39,7)	90,9	(84,0 - 97,8)	84,8	(76,2 - 93,5)
5	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	123	8,2	(7,1 - 9,5)	112,3	(86,9 - 145,1)	13,7	(10,8 - 17,4)	7,3	(2,7 - 11,9)	82,9	(76,3 - 89,6)	79,7	(72,6 - 86,8)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	123	13,0	(10,9 - 15,5)	443,9	(349,7 - 563,3)	34,1	(26,7 - 43,4)	18,7	(11,8 - 25,6)	96,7	(93,6 - 99,9)	94,3	(90,2 - 98,4)
	B	123	32,3	(28,4 - 36,7)	237,4	(194,4 - 289,9)	7,3	(6,2 - 8,7)	48,8	(39,9 - 57,6)	95,1	(91,3 - 98,9)	77,2	(69,8 - 84,6)
6	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	53	6,9	(5,6 - 8,5)	97,8	(62,1 - 154,0)	14,2	(9,3 - 21,5)	9,4	(1,6 - 17,3)	67,9	(55,4 - 80,5)	77,4	(66,1 - 88,6)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	53	6,6	(5,7 - 7,6)	134,4	(91,3 - 197,9)	20,4	(13,8 - 30,2)	1,9	(0 - 5,5)	86,8	(77,7 - 95,9)	92,5	(85,3 - 99,6)
	B	53	10,7	(8,4 - 13,6)	115,2	(78,0 - 170,1)	10,8	(7,6 - 15,2)	9,4	(1,6 - 17,3)	84,9	(75,3 - 94,5)	83,0	(72,9 - 93,1)
7	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	58	10,7	(8,0 - 14,2)	165,5	(109,3 - 250,4)	15,5	(10,1 - 23,9)	19,0	(8,9 - 29,1)	87,9	(79,5 - 96,3)	81,0	(70,9 - 91,1)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	58	17,3	(13,0 - 22,9)	590,5	(457,5 - 762,2)	34,2	(23,8 - 49,0)	31,0	(19,1 - 42,9)	100,0		96,6	(91,9 - 100)
	B	58	33,0	(26,3 - 41,4)	338,3	(252,6 - 452,9)	10,3	(7,5 - 13,9)	46,6	(33,7 - 59,4)	98,3	(94,9 - 100)	81,0	(70,9 - 91,1)
8	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	61	6,8	(5,6 - 8,3)	56,8	(35,5 - 90,9)	8,3	(5,3 - 13,1)	9,8	(2,4 - 17,3)	63,9	(51,9 - 76,0)	68,9	(57,2 - 80,5)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	61	6,9	(5,6 - 8,5)	100,8	(66,3 - 153,4)	14,6	(9,6 - 22,3)	6,6	(0,3 - 12,8)	73,8	(62,7 - 84,8)	78,7	(68,4 - 89,0)
	B	61	15,0	(10,5 - 21,5)	328,4	(207,1 - 520,8)	21,9	(14,1 - 33,9)	29,5	(18,1 - 41,0)	88,5	(80,5 - 96,5)	83,6	(74,3 - 92,9)
9	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	60	6,2	(5,3 - 7,3)	54,9	(33,4 - 90,0)	8,8	(5,4 - 14,3)	5,0	(0 - 10,5)	56,7	(44,1 - 69,2)	66,7	(54,7 - 78,6)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	60	8,7	(6,7 - 11,3)	149,7	(103,0 - 217,6)	17,2	(11,8 - 24,9)	13,3	(4,7 - 21,9)	85,0	(76,0 - 94,0)	86,7	(78,1 - 95,3)
	B	60	11,8	(8,7 - 16,0)	252,8	(170,8 - 374,1)	21,4	(14,2 - 32,2)	21,7	(11,2 - 32,1)	95,0	(89,5 - 100)	85,0	(76,0 - 94,0)

\* Moyennes géométriques et intervalles de confiance à 95 %.

† Proportion (x 100 %) et intervalles de confiance à 95 %.

**Tableau 10 (suite) : Paramètres sérologiques pour INFLUVAC avec thimérosal – pré- et post-MGT, OMA, pré- et post-SP et SC**

N° de l'étude	Sous-type	N	MGT <sub>pré</sub> *		MGT <sub>post</sub> *		OMA*		SP <sub>pré</sub> †		SP <sub>post</sub> †		SC†	
10*	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	57	8,4	(6,6 - 10,8)	311,5	(211,5 - 458,7)	37,0	(23,8 - 57,5)	10,5	(2,6 - 18,5)	91,2	(83,9 - 98,6)	86,0	(76,9 - 95,0)
	B	57	17,1	(12,3 - 23,9)	300,8	(199,8 - 452,7)	17,5	(11,8 - 26,1)	26,3	(14,9 - 37,7)	89,5	(81,5 - 97,4)	89,5	(81,5 - 97,4)
11	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	59	12,7	(9,2 - 17,5)	388,0	(279,5 - 538,6)	30,7	(21,4 - 44,0)	25,4	(14,3 - 36,5)	100,0		93,2	(86,8 - 99,6)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	59	11,8	(8,5 - 16,4)	399,1	(240,5 - 478,1)	28,7	(18,7 - 44,0)	22,0	(11,5 - 32,6)	94,9	(89,3 - 100)	86,4	(77,7 - 95,2)
	B	59	15,1	(11,6 - 19,8)	282,8	(189,5 - 422,1)	18,7	(12,4 - 28,3)	11,9	(3,6 - 20,1)	93,2	(86,8 - 99,6)	86,4	(77,7 - 95,2)
12	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	60	16,9	(11,7 - 24,4)	183,8	(130,3 - 259,4)	10,9	(7,1 - 16,6)	30,0	(18,4 - 41,6)	90,0	(82,4 - 97,6)	66,7	(54,7 - 78,6)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	60	22,7	(15,1 - 34,2)	170,6	(119,7 - 243,2)	7,5	(4,7 - 12,0)	38,3	(26,0 - 50,6)	86,7	(78,1 - 95,3)	60,0	(47,6 - 72,4)
	B	60	30,5	(19,7 - 47,0)	164,6	(110,9 - 244,3)	5,4	(3,4 - 8,5)	48,3	(35,7 - 61,0)	86,7	(78,1 - 95,3)	48,3	(35,7 - 61,0)
13	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	60	49,5	(35,0 - 69,9)	1052,7	(854,8 - 1296,4)	21,3	(13,5 - 33,5)	65	(51 - 77)	100	(93 - 100)	78	(65 - 88)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	60	20,6	(14,1 - 30,0)	690,5	(568,1 - 839,3)	33,6	(22,0 - 51,3)	38	(26 - 52)	100	(93 - 100)	90	(79 - 97)
	B	60	12,9	(8,6 - 19,5)	631,3	(457,2 - 871,7)	48,8	(31,7 - 75,0)	23	(13 - 37)	98	(91 - 100)	90	(79 - 97)
14	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	60	17,2	(12,6 - 23,3)	770,2	(546,6 - 1085,3)	44,9	(29,4 - 68,4)	27	(16 - 40)	95	(86 - 99)	87	(75 - 95)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	60	10,3	(7,6 - 14,1)	217,5	(147,4 - 320,8)	21,0	(13,8 - 32,0)	20	(10 - 33)	88	(77 - 96)	82	(69 - 91)
	B	60	7,4	(5,8 - 9,4)	124,1	(79,6 - 193,6)	16,9	(11,1 - 25,7)	10	(3 - 21)	75	(62 - 86)	68	(54 - 80)
15	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	60	11,8	(9,2 - 15,2)	197,2	(152,8 - 254,4)	16,7	(12,0 - 23,1)	20	(10 - 33)	98	(91 - 100)	83	(71 - 92)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	60	6,2	(5,3 - 7,3)	270,4	(196,2 - 372,6)	43,4	(30,8 - 61,2)	5	(1 - 14)	93	(83 - 99)	93	(83 - 99)
	B	60	30,4	(20,8 - 44,5)	489,0	(365,5 - 654,3)	16,1	(10,8 - 24,0)	43	(30 - 57)	95	(86 - 99)	77	(63 - 87)
16	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	58	14,8	(10,3 - 21,2)	185,9	(136,6 - 253,2)	12,6	(8,4 - 18,9)	28	(16 - 41)	93	(83 - 99)	71	(57 - 82)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	58	6,6	(5,4 - 7,9)	94,9	(60,1 - 149,9)	14,4	(9,4 - 22,2)	9	(2 - 20)	71	(57 - 82)	69	(55 - 81)
	B	58	13,5	(9,3 - 19,6)	192,0	(131,0 - 281,3)	14,2	(9,8 - 20,6)	22	(12 - 36)	83	(70 - 92)	74	(60 - 85)
17	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	58	14,1	(10,0 - 20,0)	161,3	(117,7 - 221,0)	11,4	(7,7 - 17,0)	29	(18 - 43)	90	(78 - 97)	67	(53 - 79)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	58	6,0	(5,3 - 6,9)	336,1	(212,0 - 532,9)	55,7	(36,0 - 86,4)	3	(0 - 12)	88	(76 - 96)	88	(76 - 96)
	B	58	34,9	(23,2 - 52,5)	965,0	(794,6 - 1171,9)	27,6	(18,4 - 41,3)	52	(38 - 66)	100	(93 - 100)	88	(76 - 96)
18	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	60	19,9	(13,7 - 28,7)	94,7	(62,5 - 143,4)	4,8	(3,2 - 7,2)	35	(23 - 49)	77	(63 - 87)	40	(27 - 54)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	60	28,4	(18,5 - 43,8)	155,3	(105,9 - 227,7)	5,5	(3,5 - 8,6)	45	(32 - 59)	87	(75 - 95)	47	(33 - 61)
	B	60	117,8	(79,7 - 174,3)	482,9	(371,7 - 627,4)	4,1	(2,9 - 5,8)	83	(71 - 92)	98	(91 - 100)	42	(29 - 56)

† Proportion (x 100 %) et intervalles de confiance à 95 %.

‡ Dans cette étude, un vaccin bivalent a été utilisé.

\* Moyennes géométriques et intervalles de confiance à 95 %.

**Tableau 10 (suite) : Paramètres sérologiques pour INFLUVAC avec thimérosal – pré- et post-MGT, OMA, pré- et post-SP et SC**

N° de l'étude	Sous-type	N	MGT <sub>pré</sub> *		MGT <sub>post</sub> *		OMA*		SP <sub>pré</sub> †		SP <sub>post</sub> †		SC†	
19	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	60	31,7	(19,8 – 50,8)	613,3	(451,1 – 833,8)	19,3	(11,5 – 32,5)	53	(39 - 67)	98	(91 - 100)	68	(55 - 80)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	60	5,4	(4,6 – 6,4)	255,7	(182,4 – 358,6)	47,2	(33,0 – 67,5)	2	(0 - 9)	98	(91 - 100)	97	(88 - 100)
	B	60	46,5	(28,7 – 75,5)	1060,6	(791,0 – 1422,2)	22,8	(14,2 – 36,7)	60	(46 - 73)	98	(91 - 100)	77	(63 - 87)
20	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	56	54,9	(31,7 – 95,1)	583,7	(407,0 – 837,2)	10,6	(6,6 – 17,1)	63	(48 - 76)	98	(90 - 100)	70	(55 - 82)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	56	6,4	(5,2 – 7,9)	82,7	(54,0 – 126,8)	12,9	(8,4 – 19,6)	7	(1 - 18)	82	(69 - 92)	77	(63 - 88)
	B	56	51,4	(30,6 – 86,4)	671,2	(465,6 – 967,7)	13,1	(7,8 – 21,8)	59	(44 - 72)	96	(87 - 100)	68	(54 - 80)
21	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	60	12,3	(8,9 – 17,2)	300,0	(244,2 – 368,5)	24,3	(16,6 – 35,6)	23	(13 - 37)	98	(91 - 100)	85	(73 - 93)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	60	8,5	(6,5 – 11,3)	344,0	(273,7 – 432,5)	40,2	(29,1 – 55,7)	13	(5 - 25)	100	(94 - 100)	93	(83 - 99)
	B	60	29,6	(19,2 – 45,7)	426,4	(360,6 – 504,2)	14,4	(9,4 – 22,0)	50	(36 - 64)	100	(94 - 100)	77	(63 - 87)
22	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	60	21,7	(15,2 – 30,8)	210,4	(153,4 – 288,6)	9,7	(6,2 – 15,1)	50	(36 - 64)	95	(86 - 99)	62	(48 - 74)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	60	11,6	(8,8 – 15,4)	144,3	(110,0 – 189,1)	12,4	(8,1 – 18,9)	2	(10 - 33)	95	(86 - 99)	72	(58 - 83)
	B	60	29,3	(20,0 – 42,8)	189,6	(136,9 – 262,7)	6,5	(4,5 – 9,3)	57	(43 - 70)	95	(86 - 99)	65	(51 - 77)
23	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	59	15,7	(10,9 – 22,7)	237,7	(193,0 – 291,4)	15,1	(9,9 – 23,1)	32	(21 - 46)	100		75	(61 - 85)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	59	6,1	(5,1 – 7,3)	256,2	(204,2 – 321,5)	42,0	(31,4 – 56,2)	7	(2 - 17)	97	(87 - 99)	93	(83 - 98)
	B	59	6,2	(5,22 – 7,4)	73,4	(56,9 – 94,8)	11,8	(8,9 – 15,7)	5	(1 - 15)	78	(65 - 87)	68	(54 - 79)
24	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	59	24,7	(16,3 – 37,3)	283,2	(217,1 – 369,3)	11,5	(7,8 – 16,8)	41	(28 – 54)	93	(83 - 98)	71	(58 - 82)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	59	7,4	(5,8 – 9,5)	212,8	(172,9 – 261,8)	28,7	(20,8 – 39,5)	12	(5 – 24)	97	(87 - 99)	88	(76 - 95)
	B	59	6,7	(5,4 – 8,1)	69,8	(51,9 – 94,0)	10,5	(7,6 – 14,4)	5	(1 – 15)	81	(69 - 90)	76	(63 - 86)
25**	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	83	18,6	(14,1 – 24,5)	231,5	(185,8 – 288,4)	12,4	(8,8 – 17,6)	35	(25 – 45)	98	(94 – 100)	70	(60 – 80)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	83	5,9	(5,2 – 6,6)	107,9	(82,1 – 142,0)	18,3	(13,9 – 24,2)	4	(0 – 8)	84	(77 – 92)	82	(74 – 90)
	B	83	5,9	(5,3 – 6,6)	61,3	(45,1 – 83,5)	10,3	(7,6 – 14,2)	2	(0 – 6)	72	(63 – 82)	67	(57 – 78)

\* Moyennes géométriques et intervalles de confiance à 95 %.

\*\* Sujets vaccinés au moyen d'INFLUVAC avec thimérosal dans l'étude S201.3.118.

† Proportion (x 100 %) et intervalles de confiance à 95 %.

**Tableau 11. Paramètres sérologiques pour INFLUVAC sans thimérosal – pré- et post-MGT, OMA, pré- et post-SP et SC**

N° de l'étude	Sous-type	N	MGT <sub>pré</sub> *		MGT <sub>post</sub> *		OMA*		SP <sub>pré</sub> *		SP <sub>post</sub> *		SC*		
25 <sup>1</sup>	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	84	13,4	(10,4 – 17,3)	254,8	(207,0 – 313,7)	19,0	(14,1 – 25,7)	23	(14 – 32)	98	(94 – 100)	85	(77 – 92)	
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	84	5,8	(5,1 – 6,6)	131,2	(99,7 – 172,5)	22,7	(17,2 – 29,9)	4	(0 – 8)	86	(78 – 93)	82	(74 – 90)	
	B	84	5,1	(4,9 – 5,4)	71,2	(53,9 – 94,0)	13,9	(10,6 – 18,3)	0		77	(68 – 86)	77	(68 – 86)	
26 <sup>2</sup>	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	59 <sup>2</sup>	30,9	(21,3 – 44,8)	385,5	(337,4 – 440,4)	12,5	(8,3 – 18,8)	58	(44 – 70)	100	(94 – 100)	75	(62 – 85)	
	adultes	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	59 <sup>2</sup>	7,5	(5,8 – 9,6)	307,5	(263,1 – 359,5)	41,0	(30,7 – 54,9)	12	(5 – 23)	100	(94 – 100)	93	(84 – 98)
		B	59 <sup>2</sup>	14,5	(10,6 – 19,8)	250,5	(217,3 – 288,9)	17,3	(13,2 – 22,7)	34	(22 – 47)	100	(94 – 100)	97	(88 – 100)
26 <sup>2</sup>	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	53	34,5	(22,6 – 52,6)	262,2	(205,4 – 334,8)	7,6	(5,0 – 11,5)	53	(39 – 67)	96	(87 – 100)	64	(50 – 77)	
	sujets âgés	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	53	13,5	(9,8 – 18,5)	106,8	(84,7 – 134,7)	7,9	(5,3 – 11,9)	32	(20 – 46)	96	(87 – 100)	62	(48 – 75)
		B	53	20,9	(14,8 – 29,6)	182,9	(152,8 – 219,0)	8,7	(6,1 – 12,5)	42	(28 – 56)	98	(90 – 100)	75	(62 – 86)

\* Moyennes géométriques et intervalles de confiance à 95 %.

<sup>1</sup> Sujets vaccinés au moyen d'INFLUVAC sans thimérosal dans l'étude S201.3.118.

<sup>2</sup> Mise à jour annuelle de 2004 (protocole S201.3.120) portant sur des populations adultes et âgées dans un protocole. Provenant de 60 sujets de 18 à 60 ans, les données relatives à un sujet ont été exclues lors de l'échantillonnage sérologique en raison d'une infection concomitante au cours de l'étude.

† Proportion (x 100 %) et intervalles de confiance à 95 %.

**Tableau 12. Paramètres sérologiques pour INFLUVAC avec et sans thimérosal – pré- et post-MGT, OMA, pré- et post SP et SC**

N° de l'étude	Sous-type	N	MGT <sub>pré</sub> *		MGT <sub>post</sub> *		OMA*		SP <sub>pré</sub> *		SP <sub>post</sub> *		SC*	
25 <sup>1</sup>	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	84	13,4	(10,4 – 17,3)	254,8	(207,0 – 313,7)	19,0	(14,1 – 25,7)	23	(14 – 32)	98	(94 – 100)	85	(77 – 92)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	84	5,8	(5,1 – 6,6)	131,2	(99,7 – 172,5)	22,7	(17,2 – 29,9)	4	(0 – 8)	86	(78 – 93)	82	(74 – 90)
	B	84	5,1	(4,9 – 5,4)	71,2	(53,9 – 94,0)	13,9	(10,6 – 18,3)	0		77	(68 – 86)	77	(68 – 86)
25**	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	83	18,6	(14,1 – 24,5)	231,5	(185,8 – 288,4)	12,4	(8,8 – 17,6)	35	(25 – 45)	98	(94 – 100)	70	(60 – 80)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	83	5,9	(5,2 – 6,6)	107,9	(82,1 – 142,0)	18,3	(13,9 – 24,2)	4	(0 – 8)	84	(77 – 92)	82	(74 – 90)
	B	83	5,9	(5,3 – 6,6)	61,3	(45,1 – 83,5)	10,3	(7,6 – 14,2)	2	(0 – 6)	72	(63 – 82)	67	(57 – 78)

<sup>1</sup> Sujets vaccinés au moyen d'INFLUVAC sans thimérosal dans l'étude S201.3.118.

\*\* Sujets vaccinés au moyen d'INFLUVAC avec thimérosal INFLUVAC dans l'étude S201.3.118.

**Tableau 13. Paramètres sérologiques pour INFLUVAC avec thimérosal – pré- et post-MGT, OMA, pré- et post SP et SC; enfants à risque élevé âgés de 6 mois à 4 ans**

N° de l'étude	Sous-type	N	MGT <sub>pré</sub> *		MGT <sub>post</sub> *		OMA*		SP <sub>pré</sub> †		SP <sub>post</sub> †		SC†	
27	A-H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	51	13,1	(8,7 – 19,6)	76,2	(40,9 – 142,2)	5,8	(4,3 – 7,9)	25	(14 – 40)	55**	(40 – 69)	55	(40 – 69)
	A-H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	51	5,2	(4,8 – 5,6)	56,0	(38,1 – 82,3)	10,8	(7,5 – 15,4)	2	(0 – 11)	71	(56 – 83)	71	(56 – 81)
	B	51	6,2	(5,1 – 7,6)	65,3	(44,3 – 96,4)	10,5	(7,4 – 14,8)	6	(1 – 17)	71	(56 – 83)	69	(54 – 81)

\* Moyennes géométriques et intervalles de confiance à 95 %.

† Proportion (x 100 %) et intervalles de confiance à 95 %.

\*\* Comparativement aux critères du CPMP pour les adultes et les sujets âgés, les taux de séroprotection post-vaccinale ont été atteints pour les souches A-H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> et B. La souche A-H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> a donné lieu à une réponse relativement moindre, bien qu'elle ait néanmoins conféré une protection chez un nombre important de sujets vaccinés.

## **Innocuité**

Les données quant à l'innocuité d'INFLUVAC avec thimérosal ont été obtenues à partir de 24 études cliniques chez des sujets adultes/âgés et d'une étude chez des enfants à risque élevé âgés de 6 mois à 4 ans et effectuées entre 1993 et 2002, de même qu'à partir des données de surveillance post-commercialisation jusqu'en décembre 2003. De plus, l'innocuité d'une nouvelle préparation d'INFLUVAC sans thimérosal a été évaluée.

Le tableau 14 montre l'incidence globale des réactions selon l'intervalle de temps ayant suivi la vaccination avec INFLUVAC renfermant du thimérosal. Des réactions locales et systémiques sont survenues le plus souvent au cours de la première journée suivant la vaccination (40,7 % et 13,3 %, respectivement). Au cours du deuxième et du troisième jours suivant la vaccination, les taux de réactions locales sont passés à 25,4 % et 10,3 %, respectivement. Les taux de réactions systémiques ont diminué à 9,2 % et 6,5 %.

Les résultats obtenus avec INFLUVAC sans thimérosal sont illustrés au Tableau 15. Comme dans le cas d'INFLUVAC avec thimérosal, les réactions locales sont le plus souvent survenues le premier jour suivant la vaccination (37,1 %) et ont diminué au cours du deuxième et troisième jours pour atteindre 30,5 % et 14,7 %, respectivement. Ces chiffres sont comparables à ceux que l'on avait obtenus avec le vaccin renfermant du thimérosal. Pour ce qui est des réactions systémiques, seuls quelques participants à l'étude ont signalé de telles réactions et les chiffres rapportés sont demeurés stables au cours des trois premiers jours (8,6 %, 7,6 % et 5,1 %, respectivement). Ces chiffres sont comparables aux taux de réactions systémiques obtenus au 3<sup>e</sup> jour ayant suivi la vaccination avec le vaccin renfermant du thimérosal.

**Tableau 14. Réactions au vaccin selon l'intervalle de temps ayant suivi la vaccination au moyen d'INFLUVAC avec thimérosal**

Numéro de l'étude	Nombre	Réactions locales			Réactions systémiques		
		0-24 h	24-48 h	48-72 h	0-24 h	24-48 h	48-72 h
1	69	38	19	6	14	12	13
2	61	14	15	10	10	7	5
3	65	39	16	6	15	12	7
4	66	43	21	7	15	8	10
5	124	40	18	4	20	15	6
6	59	7	5	2	5	7	2
7	59	31	14	3	6	6	3
8	61	9	9	7	6	6	6
9	60	10	5	4	4	4	4
10	57	33	14	6	15	3	3
11	61	23	19	8	6	7	3
12	60	8	6	3	7	4	2
13	60	45	27	6	11	7	5
14	60	12	8	6	6	3	2
15	60	45	34	12	6	3	1
16	58	13	9	4	6	4	3
17	58	48	33	8	7	2	0
18	60	10	6	4	5	1	1
19	60	40	24	9	4	7	6
20	56	10	12	5	7	7	4
21	60	39	30	10	8	1	1
22	60	15	14	8	4	5	5
23	59	39	19	7	6	3	1
24	58	8	2	2	12	5	4
25*	85	30	27	17	8	8	7
Tous	1596	649 (40,7 %)	406 (25,4 %)	164 (10,3 %)	213 (13,3 %)	147 (9,2 %)	104 (6,5 %)

\* Sujets vaccinés au moyen d'INFLUVAC avec thimérosal dans l'étude S201.3.118.

**Tableau 15. Réactions au vaccin selon l'intervalle de temps ayant suivi la vaccination au moyen d'INFLUVAC sans thimérosal**

Numéro de l'étude	Nombre	Réactions locales			Réactions systémiques		
		0-24 h	24-48 h	48-72 h	0-24 h	24-48 h	48-72 h
25*	84	26	22	12	5	6	6
26 (sujets adultes)	60	40	31	15	9	7	2
26 (sujets âgés)	53	7	7	2	3	2	2
Tous	197	73 (37,1 %)	60 (30,5 %)	29 (14,7 %)	17 (8,6 %)	15 (7,6 %)	10 (5,1 %)

\* Sujets vaccinés au moyen d'INFLUVAC sans thimérosal dans l'étude S201.3.118.

Les réactions locales et systémiques de « tous types » sont survenues chez 45 % et 19 % des sujets qui avaient reçu le vaccin avec thimérosal et chez 45 % et 14 %, respectivement avec la préparation sans thimérosal. L'intensité de ces réactions a, en général, été jugée légère. La réaction locale la plus fréquente a été la douleur au toucher (31 % et 32 % avec le vaccin avec et sans thimérosal, respectivement), et la réaction systémique la plus fréquente a été la céphalée

(11 % et 9 % avec le vaccin avec et sans thimérosal, respectivement). L'inconfort global éprouvé après la vaccination a, en général, été jugé mineur. L'inconfort modéré ou sévère a été noté chez seulement 3 % des sujets ayant reçu le vaccin avec thimérosal, alors qu'aucun sujet ayant reçu le vaccin sans thimérosal n'a signalé d'inconfort modéré ou sévère. Les réactions ont tendance à apparaître au cours des 24 premières heures, peu importe la présence ou l'absence de thimérosal. Les données concordent avec la perception générale selon laquelle les réactions au vaccin peuvent durer un ou deux jours.

En résumé, bien que le taux d'incidence des symptômes locaux d'environ 45 % puisse sembler élevé, il faut tenir compte du fait que ces données proviennent d'études cliniques au cours desquelles les participants ont été encouragés à signaler même les symptômes les plus bénins. Une mesure plus réaliste des effets secondaires pertinents induits par le vaccin dans la population en général est l'élément « inconfort modéré ou sévère ». Une incidence de 3 % pour cette variable et la durée généralement brève des symptômes sont sans contredit acceptables. De plus, après le retrait du thimérosal en tant qu'agent de conservation dans la préparation d'INFLUVAC, le vaccin est demeuré au moins aussi sûr que le vaccin qui renfermait du thimérosal, 45 % des sujets ayant signalé des symptômes locaux et aucun n'ayant signalé un « inconfort modéré ou sévère ».

#### Innocuité chez les enfants à haut risque

Une étude menée chez des enfants à haut risque atteints de maladie respiratoire chronique ou de maladie cardiaque congénitale âgés de 6 mois à 4 ans (Tableau 16), a montré que le vaccin était bien toléré<sup>5</sup>. Après l'un ou l'autre des deux vaccins, l'incidence des réactions locales (23 %) et systémiques (48 %), quelles qu'elles soient dans ce groupe particulier, a été jugée comparable à ce qui a été observé chez les adultes en bonne santé. Les réactions signalées ont été de nature relativement mineure et sont rentrées dans l'ordre en quelques jours.

**Tableau 16. Réactions au vaccin signalées après l'administration (72 heures) d'INFLUVAC avec thimérosal chez des enfants à haut risque âgés de 6 mois à 4 ans**

	Répartition des réactions après :											
	1 <sup>re</sup> vaccination				2 <sup>e</sup> vaccination				Toute vaccination			
	Oui		Non		Oui		Non		Oui		Non	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Réactions locales de tous types	8	15	44	85	7	14	44	86	12	23	40	77
Réactions systémiques de tous types	17	33	35	67	12	24	39	76	25	48	27	52
Toutes réactions	23	44	29	56	14	27	37	73	29	56	23	44

Bien qu'en tout 15 réactions indésirables graves aient été signalées chez 13 des enfants (définies par l'hospitalisation), elles se sont révélées relativement mineures. En raison de la maladie respiratoire chronique ou de la maladie cardiaque congénitale sous-jacente chez ces patients et du fait de leur jeune âge, on comprend que leurs médecins les aient hospitalisés, même en présence de réactions mineures au vaccin qui, autrement, auraient pu être traitées à domicile.

Quatre de ces réactions indésirables graves sont survenues lors d'admissions prévues (pour cathétérisme cardiaque [3] ou biopsie jéjunale).

Seules deux de ces réactions indésirables graves (chez deux sujets) ont été jugées par les investigateurs comme étant possiblement reliées à l'administration du vaccin : « toux et diarrhée plus marqués » et « pyrexie, écoulement nasal et toux ».

#### Innocuité chez les enfants asthmatiques

Les données d'innocuité sur INFLUVAC avec thimérosal ont été présentées lors d'une récente publication faisant état d'une étude contrôlée par placebo menée à l'initiative d'un investigateur chez des enfants asthmatiques de 6 à 18 ans qui avaient pris des antiasthmatiques au cours de l'année précédant l'étude<sup>4</sup>. L'étude a été effectuée au cours de deux saisons grippales consécutives (1999-2000 et 2000-2001), mais les patients ne pouvaient y participer qu'au cours d'une seule des saisons. En tout, 696 enfants ont pris part à l'étude et 347 d'entre eux ont été vaccinés au moyen d'INFLUVAC avec thimérosal. Les exacerbations de l'asthme lié à la grippe ont été comparables en terme de nombre et de gravité dans le groupe vacciné et dans le groupe sous placebo. On a découvert que la durée des exacerbations était de trois jours plus courte dans le groupe vacciné avec INFLUVAC. Aucune réaction indésirable grave au vaccin n'a été observée lors de cette étude.

#### **Études comparatives de biodisponibilité**

Sans objet.

#### **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

Aucune étude préclinique spécifique n'a été réalisée pour INFLUVAC.

#### **MICROBIOLOGIE**

Aucune étude préclinique spécifique n'a été réalisée pour INFLUVAC.

#### **TOXICOLOGIE**

Aucune étude préclinique spécifique n'a été réalisée pour INFLUVAC.

## RÉFÉRENCES

1. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on influenza vaccination for the 2011-2012 season. [Relevé des maladies transmissibles au Canada \(RMTC\) - Agence de santé publique du Canada](#). Ce document sera publié en 2011.
2. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011-2012 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*. 2011 Mar 4;86(10):86-90.
3. CDC. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2004;53:1-40
4. Bueving HJ, Bernsen RM, de Jongste JC, *et al*. Influenza vaccination in asthmatic children: randomised double-blind placebo-controlled trial. *Am.J.Respir.Crit Care Med*. 2004;169:488-93. 1.
5. Daubeney P, Taylor CJ, McGaw J, *et al*. Immunogenicity and tolerability of a trivalent influenza subunit vaccine (Influvac) in high-risk children aged 6 months to 4 years. *BJCP* 1997;51(2):87-90.
6. Nichol KL, *et al*. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-84.
7. Fedson DS, *et al*. Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. *JAMA* 1993;270:1956-61.
8. Editorial. ACIP updates recommendations for the use of antiviral agents in influenza. *Special Medical Reports* 1995;52:659-60.
9. National Advisory Committee on Immunization: Canadian Immunization Guide, Seventh ed. Her Majesty the Queen in Right of Canada represented by the Minister of Public Works and Government Services Canada: 2006
10. Kubiet MA, Gonzalez-Rothi RJ, Cottey R, Bender BS. Serum antibody response to influenza vaccine in pulmonary patients receiving corticosteroids. *Chest* 1996;110:367-70.
11. Blumberg EA, Albano C, Fitzpatrick J, Bergin J, Crump C, Hayden FG. The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases* 1996;22:295-302.
12. Hoofwijk, Th.J. Periodic safety update report for influenza sub-unit vaccine. Internal Solvay Duphar Report INFL02 01/07/1996 - 15/04/1997. 1996
13. Données internes; Laboratoires Abbott, Limitée
14. Aoki FY, *et al*. Effects of acetaminophen on adverse effects of influenza vaccination in health care workers. *Can Med Assoc J* 1993;149(10):1425-30
15. Bedard PM, Gascon G. Fatal outcome of systemic vasculitis following influenza vaccination. *Can J Allergy Clin Immun* 1999; 4:405-406
16. Guerrero IC, *et al*. No increased meningoencephalitis after influenza vaccine. *N Engl J Med* 1979;300 (10):565.

17. Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Mateo J, Sureda A, Fontcuberta J. Influenza immunization is a safe procedure in patients undergoing long-term anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996;156:1589-92.
18. Hamdy RC, Micklewright M, Beecham VF, Moore SW. Influenza vaccine may enhance theophylline toxicity. A case report and review of the literature. *Journal of the Tennessee Medical Association* 1995;88:463-4.
19. CPMP Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines. CPMP/BWP/214/96. 2003.
20. de Jonge S, Palache AM, and Vardy A. Immunogenicity over one year and reactogenicity of influenza subunit vaccine 1986-1987, and the effect of revaccination with vaccine 1987-1988. 1988; Solvay Duphar Report No. 201.5017:1/II/II/M.
21. Palache AM. Influenza sub-unit vaccine - ten years experience. *European Journal of Clinical Research* 1992;3:117-38.
22. Künzel W, Glathe H, Engelmann H, Van Hoecke Ch. Kinetics of humoral antibody response to trivalent inactivated split influenza vaccine in subjects previously vaccinated or vaccinated for the first time. *Vaccine* 1996;14(12):1108-10.
23. Araneo B et. Al DHEAS as an effective vaccine adjuvant in elderly humans. Proof-of-principle studies. *Ann N Y Acad Sci.* 1995 Dec 29;774:232-48.
24. Scheepers H, Kerstens R, De Koning P, and *et al.* A prospectively randomised, double-blind pilot single rising dose study of MDCK-derived subunit of egg-derived influenza subunit vaccine in volunteers between 18 and 60 years of age: one year after a first administration. 1995; Solvay Duphar Report No. H.203.5001/M:Extension.
25. Scheepers H. A prospectively randomised, double-blind pilot single rising dose study of MDCK-derived subunit of egg-derived influenza subunit vaccine in volunteers between 18 and 60 years of age: one year after a first administration. 1995; Solvay Duphar Report No. H.203.5001/addendum.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

<sup>D</sup>INFLUVAC®  
vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé

Cette notice constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'INFLUVAC et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Cette notice n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'INFLUVAC. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

INFLUVAC est un vaccin utilisé pour empêcher les individus vaccinés de contracter la grippe ou pour atténuer les symptômes de la grippe.

#### Les effets de ce médicament :

Comme d'autres vaccins antigrippaux, INFLUVAC stimule l'organisme à fabriquer des anticorps dirigés contre le virus. Cela signifie que lorsque votre organisme est exposé au virus de la grippe, il est capable de se défendre. Les anticorps s'attaquent au virus en cause. Il est impossible de contracter la grippe à partir du vaccin INFLUVAC, étant donné qu'il ne renferme que des portions du virus et non le virus vivant entier. Votre organisme prend de 10 à 21 jours pour fabriquer les anticorps après la vaccination. Par conséquent, si vous êtes exposé au virus de la grippe immédiatement avant ou après votre vaccination, vous risqueriez de développer la maladie. Le vaccin ne vous protégera pas contre le rhume banal, même si certains des symptômes sont semblables à ceux de la grippe. Les virus de la grippe changent continuellement; c'est pourquoi des vaccins différents peuvent être fabriqués chaque année. Pour demeurer protégé contre la grippe, vous devez recevoir un nouveau vaccin tous les ans avant l'hiver.

Il est particulièrement important pour certains groupes de gens d'être vaccinés. Ces groupes sont, notamment, les gens atteints de certaines maladies, les gens âgés, les personnes qui sont plus susceptibles d'être exposées à l'infection ou qui prennent certains médicaments. En cas de doute sur la nécessité de vous faire vacciner, adressez-vous aux professionnels de la santé de votre région.

INFLUVAC est en conformité avec les recommandations émises par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) en ce qui concerne la vaccination pour l'hémisphère Nord pour la saison 2011/2012.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Le vaccin INFLUVAC est fabriqué dans des œufs. Par conséquent, ce vaccin ne doit pas être administré à quiconque souffre d'allergies et surtout d'allergies sévères (réactions anaphylactiques) aux œufs ou aux produits dérivés des œufs de poule.

INFLUVAC ne doit pas être administré aux personnes qui sont allergiques aux principes actifs ou à l'un ou l'autre des excipients de la préparation et aux résidus d'œuf, aux protéines de poulet, au formaldéhyde, au bromure de cétyltriméthylammonium, au polysorbate 80 ou à la gentamicine. Pour obtenir une liste complète des excipients, voir la section Présentation, composition et conditionnement de la monographie du produit.

Quiconque a déjà manifesté une réaction allergique lors d'une vaccination antigrippale NE DOIT PAS être vacciné au moyen d'INFLUVAC.

#### Ingrédient médicinal :

L'ingrédient médicinal est composé des antigènes de surface neuraminidase et hémagglutinine provenant des souches virales suivantes, conformément aux recommandations de l'OMS et du CCNI : un virus de type A/California/7/2009 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), un virus de type A/Perth/16/2009 (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) et un virus de type B/Brisbane/60/2008.

#### Autres ingrédients :

Chlorure de potassium, phosphate monobasique de potassium, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté et eau pour injection.

Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.

#### Présentation :

INFLUVAC est présenté en seringues préremplies de 0,5 mL pour injection renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine de chacune des souches virales suivantes :

- Un virus de type A/California/7/2009 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>);
- Un virus de type A/Perth/16/2009 (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>);
- Un virus de type B/Brisbane/60/2008.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Mises en garde et précautions importantes**  
**INFLUVAC ne doit pas être utilisé chez des sujets qui sont allergiques aux œufs ou à l'un ou l'autre des ingrédients du vaccin antigrippal ou qui ont déjà fait une réaction allergique lors d'une vaccination antigrippale.**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser INFLUVAC si :

- vous êtes allergique aux œufs ou aux produits dérivés des œufs;
- vous êtes allergique à l'un ou l'autre des ingrédients suivants : formaldéhyde, bromure de cétyltriméthylammonium, polysorbate 80 ou gentamicine;
- vous faites de la fièvre ou vous sentez fiévreux;
- vous avez eu une réaction grave à un vaccin antigrippal dans le passé;
- vous avez des allergies connues;
- vous avez déjà eu des problèmes de santé;
- vous êtes enceinte : demandez conseil à votre médecin;
- vous prenez actuellement des médicaments (p. ex., immunosuppresseurs, théophylline, anticoagulants tels que warfarine).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec INFLUVAC englobent les immunosuppresseurs, la théophylline, les anticoagulants (tels que la warfarine).

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

Une dose provenant d'une seringue préremplie de 0,5 mL, renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine provenant de chaque souche virale, tel que recommandé par l'OMS et le CCNI.

Adultes : Une seule dose de 0,5 mL.

### Surdose :

Le cas échéant, il est peu probable qu'un surdosage ait des effets néfastes.

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même si vous ne présentez aucun symptôme.

### Dose oubliée :

Sans objet.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Il arrive que des gens manifestent des effets secondaires aux vaccins antigrippaux. Les plus fréquents de ces effets sont : fièvre, malaises, frissons, fatigue, maux de tête, transpiration, courbatures, douleur dans les articulations et chaleur. Les réactions cutanées sont notamment : rougeur, enflure, douleur, ecchymoses (ou « bleus »), durcissement de la peau au point d'injection et démangeaisons.

Ces réactions disparaissent généralement sans traitement en l'espace d'un jour ou deux.

Plus rarement, des cas de névralgie (douleur siégeant sur le trajet des nerfs), de paresthésie (engourdissements et picotements), de convulsions (spasmes) et de thrombocytopénie (trouble sanguin) transitoire ont été signalés. Dans de rares cas, des réactions allergiques pourraient entraîner un choc anaphylactique.

Très rarement, on a signalé des cas de vasculite (inflammation des vaisseaux sanguins) affectant temporairement les reins, des troubles neurologiques (affectant les nerfs et le cerveau), comme l'encéphalomyélite, des cas de névrite et de syndrome de Guillain-Barré.

Des réactions allergiques (cela peut comprendre, mais sans s'y limiter, les difficultés à respirer et à avaler ou l'enflure au visage ou à la peau) et une augmentation transitoire du volume de ganglions lymphatiques ont été signalés.

Si vous pensez éprouver un effet secondaire non mentionné ici, veuillez en aviser votre médecin ou votre pharmacien.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	fièvre	X	
	malaises	X	
	frissons	X	
	fatigue	X	
	maux de tête	X	
	transpiration	X	
	courbatures ou douleur dans les articulations	X	
	<u>Réactions cutanées</u>		
	rougeur	X	
	enflure	X	
	douleur	X	
	ecchymoses (« bleus »)	X	
	rougeur de la peau au point d'injection	X	
Peu fréquent	névralgie		X
	engourdissements et picotements		X
	convulsions (spasmes)		X
	thrombocytopénie transitoire (trouble sanguin)		X
	réactions allergiques		X
	inflammation des vaisseaux sanguins affectant temporairement les reins		X
	troubles neurologiques		X
	syndrome de Guillain-Barré		X

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'administration d'INFLUVAC, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

INFLUVAC ne doit être administré que par un professionnel de la santé.

Conserver INFLUVAC entre 2 et 8 °C (au réfrigérateur).

Ne pas congeler. Garder à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser après la date de péremption.

Ce vaccin est efficace contre le virus de la grippe de la saison 2011/2012.

**DECLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

L'agence de santé publique du Canada recueille des renseignements sur les incidents thérapeutiques graves et inattendus des vaccins suite à leur administration afin de surveiller leur innocuité. Si vous croyez avoir eu un incident grave ou inattendu suite à l'administration d'un vaccin, vous pouvez en informer l'agence de santé publique du Canada :

**Numéro de téléphone sans frais : 866-844-0018**

**Numéro de télécopieur sans frais : 866-844-5931**

**Courriel : caefi@phac-aspc.gc.ca**

**Internet : <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php>**

**Courrier :**

**Agence de la santé publique du Canada**

**Section de la sécurité des vaccins**

**130, chemin Colonnade, I.A. 6502A**

**Ottawa (ON) K1A 0K9**

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre fournisseur de soins de santé avant de les déclarer à l'agence de santé publique du Canada. L'agence de santé publique du Canada ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse suivante :

<http://www.hc-sc.gc.ca> (Base de données sur les produits pharmaceutiques) ou en communiquant avec le promoteur, Laboratoires Abbott, Limitée, au 1-800-699-9948.

Ce dépliant a été préparé par Laboratoires Abbott, Limitée

® Marque déposée de Abbott Biologicals B.V., utilisée sous licence par Les Laboratoires Abbott, Limitée, Saint-Laurent (QC) H4S 1Z1.

Dernière mise à jour : 21 juillet 2011