

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC



COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

Utilisation du vaccin à virus vivant atténué contre
l'influenza (VVAI), Flumist® chez les enfants
et les adolescents âgés de 2-17 ans
avec maladies chroniques

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

RÉDACTRICES

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

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

MEMBRES ACTIFS DU CIQ

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

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

Alex Carignan, Département de microbiologie et infectiologie, maladies infectieuses, Université de Sherbrooke

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

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

Charles Frenette, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

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

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

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

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

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

MEMBRES LIAISON

Lucie Bédard, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec

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

Marjolaine Brideau, Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux, Centre de santé et de services sociaux de Thérèse-de-Blainville

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

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

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

Dominique Tessier, Collège québécois des médecins de famille, Clinique médicale du Quartier Latin

Louise Valiquette, représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Agence de la santé et des services sociaux de Montréal/Direction de santé publique

MEMBRES D'OFFICE

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

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

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

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

MISE EN PAGES

Marie-France Richard, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

COLLABORATRICE

Dorothy L Moore, Hôpital de Montréal pour enfants, Université McGill

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

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

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

DÉPÔT LÉGAL – 2^e TRIMESTRE 2012
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-64860-4 (PDF ANGLAIS)
ISBN : 978-2-550-64859-8 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2012)

Contexte

Le vaccin à virus vivant atténué contre l'influenza (VVAI), Flumist®, administré par vaporisation intranasale, est approuvé pour les personnes âgées de 2 à 59 ans. Le Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI) a recommandé dans son énoncé pour la saison 2011-2012 que, compte tenu des données d'efficacité et d'immunogénicité, le VVAI soit privilégié chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans bien portants[1]. Le CCNI indique également que, pour les enfants atteints de maladies chroniques, les données étaient insuffisantes pour recommander l'utilisation préférentielle du VVAI plutôt que le vaccin trivalent inactivé (VTI)[2]. Le Comité sur l'immunisation du Québec (CIO) a également recommandé, lors de sa réunion du mois de juin 2011, que le VVAI soit utilisé de façon préférentielle chez les enfants âgés de 2 à 17 ans en bonne santé, notamment chez les contacts familiaux de personnes à risque.

Lors de la rencontre du CIO du mois de décembre 2011, la question de l'utilisation préférentielle de ce vaccin chez les personnes avec maladies chroniques a été rediscutée et malgré l'absence de données démontrant une efficacité supérieure du VVAI chez ces derniers, les membres du CIO étaient d'avis qu'il n'y avait pas de raison de croire que la réponse immunitaire pouvait être différente de celle obtenue chez les enfants en bonne santé. Dans un souci d'harmonisation des vaccins à utiliser pour la population pédiatrique et par souci d'équité, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a demandé de reconsidérer cette question et de justifier le bien-fondé de l'utilisation préférentielle du VVAI chez les enfants âgés entre 2 et 17 ans, atteints de maladies chroniques sans état d'immunosuppression.

Efficacité et innocuité du VVAI chez les enfants et adolescents en santé

Une revue de littérature exhaustive a été produite par le CCNI en 2011, détaillant les données d'immunogénicité et d'efficacité du VVAI en comparaison au VTI[2]. La méta-analyse de Ambrose et collègues résume bien les données actuelles[3]. Les cinq études randomisées contrôlées, évaluant l'efficacité vaccinale du VVAI, portaient sur 4 288 enfants âgés de 24 à 71 mois inclus dans les études d'efficacité vaccinale comparant le VVAI vs placebo et sur 7 986 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans inclus dans les études comparant le VVAI vs VTI. L'efficacité vaccinale (EV) de 2 doses de VVAI vs placebo

au cours de la première saison d'influenza était de 83 % (IC95 % : 78; 87) contre les souches antigéniquement semblables. Elle était de 87 % (IC95 % : 78; 93) contre les souches d'influenza A/H1N1, de 86 % (IC95 % : 79; 91) contre les souches A/H3N2 et de 76 % (IC95 % : 63; 84) contre les souches de type B. L'EV s'élevait à 93 % (IC95 % : 83; 97) lorsque seules les souches B similaires (de même lignée) étaient analysées. Au cours d'une seconde saison (avec vaccination), l'EV était de 87 % (IC95 % : 82; 91) contre les souches antigéniquement semblables.

Les trois études d'efficacité vaccinale comparant le VVAI au VTI ont montré que les sujets qui avaient été vaccinés avec le VVAI ont eu 44 % (IC95 % : 28; 56) moins d'infections (efficacité vaccinale relative) causées par des souches antigéniquement semblables et 48 % (IC95 % : 38; 57) moins d'infections causées par toutes les souches d'influenza, peu importe l'appariement avec les souches vaccinales. L'analyse par type et sous-type a démontré une efficacité relative du VVAI par rapport au VTI (efficacité supérieure du VVAI par rapport au VTI) de 97 % (IC95 % : 78; 100) pour les infections causées par les souches d'influenza A/H1N1, de 55 % (IC95 % : 38; 67) pour les souches A/H3N2 et de 32 % (IC95 % : 14; 46) pour les souches B, et ce, peu importe l'appariement antigénique avec les souches vaccinales.

Tel que détaillé dans l'énoncé du CCNI[2], l'innocuité du VVAI a été évaluée dans de multiples études cliniques qui comptaient plus de 28 500 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans en bonne santé. La manifestation clinique post-immunisation (MCI) la plus souvent rapportée, peu importe l'âge, était la congestion nasale et la rhinorrhée. Le système de surveillance passive des MCI aux États-Unis (VAERS) rapportait que chez les 24 à 59 mois, 222 rapports significatifs avaient été identifiés entre 2007 et 2009. De ceux-ci, la fièvre (47 %), les vomissements (28 %) et la rhinorrhée (21 %) étaient les plus communs[4]. Six cas d'aggravation d'asthme chez des enfants connus asthmatiques et 8 rapports de *wheezing* chez des enfants sans histoire d'asthme ont été identifiés. Bien que le *wheezing* eut été rapporté comme MCI possible au cours des premières études, Belshe et collaborateurs ont rapporté que, sur plus de 7 800 enfants âgés de 6 à 59 mois suivis, 3,9 % de ceux ayant reçu le VVAI et 3,1 % de ceux ayant reçu le VTI avaient rapporté un *wheezing* cliniquement significatif. La proportion d'enfants avec *wheezing* était, par contre, significativement différente chez les 6 à 23 mois (5,9 % après VVAI vs 3,1 % après VTI) au cours des 2^e, 3^e et 4^e semaines suivant la vaccination. Cette différence n'était pas retrouvée chez les 24 mois et plus[5].

Efficacité et innocuité du VVAI chez les sujets asthmatiques

Compte tenu du risque potentiel d'exacerbation d'asthme chez les patients connus asthmatiques, une revue systématique du groupe Cochrane avait évalué la vaccination contre l'influenza dans cette population[6]. Le groupe avait identifié une étude de qualité, réalisée par Redding et collaborateurs[7] auprès de 48 enfants asthmatiques, qui n'avait démontré aucune différence significative entre le groupe ayant reçu le VVAI et celui ayant reçu le placebo relativement au changement dans le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), du nombre d'exacerbations d'asthme, du nombre de participants avec une réduction du débit expiratoire de pointe de 15 % ou 30 % ou dans le nombre de participants ayant utilisé des β -agonistes en urgence. En combinant les résultats de cette étude avec l'étude de Atmar et collègues publiée en 1989 (n = 17 enfants avec asthme)[8], les auteurs de la revue Cochrane ont rapporté une absence de différence dans le risque de diminution du VEMS entre les jours 2 à 4 post-vaccination (RD : 0,01; IC95 % : -0,12; 0,15). Il faut toutefois noter que les VVAI utilisés dans les deux études n'étaient pas les mêmes (monovalent dans l'étude d'Atmar).

Fleming et collaborateurs ont randomisé plus de 2 000 enfants et adolescents asthmatiques âgés de 6 à 17 ans à recevoir soit le VVAI ou le VTI. La population à l'étude comportait une proportion égale de sujets ayant déjà été admis pour asthme (31 % pour chacun des groupes) ou ayant déjà reçu des corticostéroïdes systémiques (44 % VVAI vs 43 % VTI). De plus, une proportion similaire de sujets recevait au moment de l'étude des stéroïdes inhalés (69,3 % VVAI vs 68,8 % VTI) ou des corticostéroïdes systémiques (1,9 % VVAI vs 1,3 % VTI). L'efficacité du VVAI était de 34,7 % (IC95 % : 3,9; 56) supérieure à celle du VTI. La proportion de sujets ayant rapporté une MCI était similaire dans les 2 groupes, à l'exception de la rhinorrhée/congestion nasale qui était retrouvée en plus grande proportion chez ceux ayant reçu le VVAI (66,2 % VVAI vs 52,5 % VTI; $p < 0,001$) et du *wheezing* trouvé chez une plus grande proportion de sujets ayant reçu le VTI (19,5 % VVAI vs 23,8 % VTI; $p = 0,02$)[9].

Gaglani et collaborateurs ont suivi plus de 2 000 enfants et adolescents âgés entre 1,5 et 18 ans avec *wheezing* intermittent vaccinés avec le VVAI au cours de 4 saisons grippales. Aucune différence dans les taux de consultation pour symptômes respiratoires n'a été

identifiée dans les 0-42 jours suivant la vaccination par rapport à la période de référence dans les 4 groupes d'âge[10].

Innocuité et immunogénicité du VVAI chez les sujets avec fibrose kystique

Une revue systématique Cochrane a évalué la vaccination anti-grippale chez les patients avec fibrose kystique[11]. Les auteurs ont rapporté que les vaccins VVAI et VTI étaient immunogènes chez les patients avec fibrose kystique. Toutefois, en l'absence d'étude randomisée comparant les deux vaccins, l'efficacité relative du VVAI par rapport au VTI est inconnue. La proportion de MCI était de 24 % (48/201) pour le VVAI, de 43 % (13/30) pour le vaccin influenza fragmenté (*split virus*) et de 27 % (57/210) pour le VTI. Aucune MCI n'était sévère ou persistante. Aucune différence n'a été retrouvée, en ce qui concerne les MCI, pour les différents types de vaccin contre l'influenza dans la population étudiée, mais il est possible que la faible puissance statistique en soit la raison.

Innocuité et immunogénicité du VVAI chez les sujets avec immunosuppression légère

Halasa et collaborateurs ont randomisé des enfants et adolescents avec cancer, âgés de 5-17 ans, à recevoir soit le VVAI ou un placebo. Des 20 sujets recrutés dans l'étude, 10 souffraient de tumeurs solides et 10 de néoplasies hématologiques. L'asthme et les stéroïdes inhalés étaient des facteurs d'exclusion. Au cours des 10 jours suivant la vaccination, seule la congestion nasale/rhinorrhée (77 % VVAI vs 20 % placebo; $p = 0,02$) et les vomissements (33,3 % VVAI vs 10 % placebo; $p > 0,5$) avaient été rapportés plus fréquemment avec le VVAI. Un enfant dans chacun des groupes a rapporté une température entre 37,8 et 38,3 °Celsius au cours des 10 premiers jours suivant la vaccination. Suite à la vaccination, 78 %, 89 % et 78 % des sujets ayant reçu le VVAI et 60 %, 90 % et 40 % ayant reçu le placebo avaient un titre d'anticorps par microneutralisation $\geq 1/40$ contre les souches d'influenza A/H1N1, A/H3N2 et B respectivement. Les sujets ayant reçu le placebo avaient, quant à eux, des titres d'anticorps (HAI et microneutralisation) moins élevés[12].

Carr et collaborateurs[13] ont randomisé 55 sujets âgés entre 2 et 21 ans avec néoplasie hématologique (n = 25) ou tumeur solide (n = 30) à recevoir soit le VVAI (n = 28) ou le VTI (n = 27). Les MCI rapportées entre 0 et 10 jours post-vaccination étaient similaires entre les groupes. Toutefois, la fièvre était rapportée plus fréquemment suite au VTI (0 % VVAI vs 7,4 % VTI), alors que la rhinorrhée était rapportée également dans les 2 groupes (35,7 % VVAI vs 33,3 % VTI) et la toux était rapportée plus fréquemment avec le VTI (7,1 % VVAI vs 18,1 % VTI). L'immunogénicité (HAI) était supérieure après le VTI. Le tableau 1 résume les données d'immunogénicité de cette étude.

Ces deux études, prises dans leur ensemble, incluent un nombre limité de sujets ayant reçu le VVAI (n = 36) dont les maladies de base et les traitements étaient variés, entraînant une immunosuppression et une réponse immunitaire fort variable. Les résultats des analyses sérologiques et de l'immunité cellulaire (ELISPOT)[13] se comparent donc difficilement. Il est donc impossible de tirer des conclusions sur l'immunogénicité du VVAI et du VTI pour ce groupe de patients, compte tenu du peu de données présentement disponibles.

Tableau 1 Immunogénicité du VVAI et du VTI (étude Carr *et al.*)[13]

	VVAI (n = 26)	VTI (n = 26)	p
A (H3N2)			
<u>Pré-vaccination</u>			
• GMT (IC95 %)	80 (5-1244)	126 (5-2920)	0,30
• % séroprotection	84 %	80,7 %	> 0,999
<u>Post-vaccination</u>			
• GMT (IC95 %)	82 (7-976)	228 (18-6286)	< 0,001
• % séroprotection	80,7 %	92,3 %	0,41
• % séroconversion	7,6 %	46,1 %	< 0,004
A (H1N1)			
<u>Pré-vaccination</u>			
• GMT (IC95 %)	24 (3-216)	38 (3-456)	0,19
• % séroprotection	34,6 %	53,8 %	0,26
<u>Post-vaccination</u>			
• GMT (IC95 %)	17 (4-80)	89 (6-1336)	< 0,001
• % séroprotection	34,6 %	73,0 %	0,01
• % séroconversion	7,6 %	26,9 %	0,13
B (Flor) – Souches appariées			
<u>Pré-vaccination</u>			
• GMT (IC95 %)	11 (2-66)	13 (1-131)	0,51
• % séroprotection	15,3 %	23	0,73
<u>Post-vaccination</u>			
• GMT (IC95 %)	14 (3-68)	21 (2-274)	0,41
• % séroprotection	19,2 %	30,7 %	0,52
• % séroconversion	3,8 %	11,5 %	0,60
B (Bris) – Souches non-appariées			
<u>Pré-vaccination</u>			
• GMT (IC95 %)	20 (3-153)	12 (2-81)	0,05
• % séroprotection	30,7 %	19,2 %	0,52
<u>Post-vaccination</u>			
• GMT (IC95 %)	8 (2-29)	11 (2-53)	0,15
• % séroprotection	3,8 %	15,3 %	0,34
• % séroconversion	0 %	3,8 %	< 0,999

Note : GMT : *Geometric Mean Titer*; Séroprotection : Titre HAI ≥ 40 ; Séroconversion : Augmentation du titre HAI de 4x entre pré et post-vaccination ou qui passe de < 10 à ≥ 40 .

Considérations économiques et acceptabilité du vaccin VVAI

Le VVAI sera vraisemblablement plus coûteux que le VTI. Au moment d'écrire cet avis, on estime que le coût du VVAI serait entre 1,5 et 2 fois plus élevé que celui du VTI. Nous n'avons pas réalisé d'analyse du coût-efficacité incrémental de ce changement de vaccin au Québec. La littérature rapporte toutefois des études sur le coût-efficacité du VVAI vs VTI chez les enfants âgés de 24 à 59 mois aux États-Unis[14] et au Canada[15]. Les auteurs concluent que, du point de vue économique, le coût additionnel associé à l'utilisation du VVAI pourrait être en partie compensé par l'efficacité supérieure du VVAI par rapport au VTI, réduisant ainsi de manière plus importante les coûts directs et indirects des infections à influenza.

En plus des gains anticipés dans l'efficacité vaccinale, la facilité d'administration du vaccin intranasal et la diminution anticipée du stress relié aux injections chez les enfants et adolescents pourraient contribuer à une meilleure acceptabilité du vaccin influenza, autant chez les parents que chez les professionnels de la santé. On pourrait ainsi espérer une meilleure couverture vaccinale.

Synthèse

La revue de la littérature démontre une efficacité supérieure du VVAI par rapport au VTI chez les enfants et adolescents en santé et chez les asthmatiques. Les quelques données d'immunogénicité qui, on le sait, ne sont pas un marqueur idéal d'efficacité chez les enfants avec maladies chroniques, démontrent pour la plupart (sauf dans une petite étude chez des enfants avec cancer[13]), la bonne immunogénicité du VVAI. Puisqu'aucune étude d'efficacité n'a été faite chez les enfants avec maladies chroniques, il est impossible de généraliser à cette population les résultats démontrant une efficacité supérieure du VVAI par rapport au VTI observée chez les enfants sains. Néanmoins, le CIQ considère qu'il est très probable que le VVAI soit au moins aussi efficace que le VTI chez les enfants avec maladies chroniques sans immunosuppression et fort probablement supérieur.

Du point de vue de l'innocuité, le VVAI est généralement bien toléré. Certaines études avaient semé un doute quant à sa sécurité chez les patients avec histoire antérieure d'asthme. Toutefois, les études plus récentes démontrent que la proportion de sujets présentant des

exacerbations d'asthme ou d'épisodes de *wheezing* est similaire suite au VVAI et au VTI.

Du point de vue économique, le coût additionnel du vaccin serait compensé par une réduction des coûts associés au traitement de l'influenza dans la population pédiatrique. On peut également s'attendre à ce que le vaccin intranasal soit mieux accepté que le vaccin injectable et ainsi espérer une meilleure couverture vaccinale.

Recommandation

Dans ce contexte, le CIQ recommande donc l'utilisation préférentielle du VVAI pour tous les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans, incluant ceux avec maladies chroniques sous-jacentes, à l'exception de ceux présentant une immunosuppression ou autre contre-indication à l'utilisation du vaccin VVAI[16].

Références

1. National Advisory Committee on Immunization. Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2011-2012. Canada Communicable Disease Report. 2011;37(ACS-5):1-55.
2. National Advisory Committee on Immunization. Recommendations on the use of live, attenuated influenza vaccine (FluMist) - Supplemental Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2011-2012. Canada Communicable Disease Report. 2011;37(ACS-7):1-77.
3. Ambrose CS, Wu, X, Knuf, M, Wutzler, P. The efficacy of intranasal live attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: a meta-analysis of 8 randomized controlled studies. *Vaccine*. 2012;30(5):886-92.
4. Haber P, Arana, J, Walton, K. Safety of live attenuated influenza vaccine in children aged 24-59 months. *Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2007-2009*. 49th ICAAC, San Francisco, 2009 (G1-872).
5. Belshe RB, Edwards, KM, Vesikari, T, Black, SV, Walker, RE, Hultquist, M, *et al*. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med*. 2007;356(7):685-96.

6. Cates CJ, Jefferson, TO, Rowe, BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):CD000364.
7. Redding G, Walker, NE, Hessel, C, Virant, FS, Ayars, GH, Bensch, G, *et al.* Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(1):44-48.
8. Atmar RL, Bloom, K, Keitel, W, Couch, RB, Greenberg, SB. Effect of live attenuated, cold recombinant (CR) influenza virus vaccines on pulmonary function in healthy and asthmatic adults. *Vaccine.* 1990;8(3):217-24.
9. Fleming DM, Crovari, P, Wahn, U, Klemola, T, Schlesinger, Y, Langussis, A, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(10):860-9.
10. Gaglani MJ, Piedra, PA, Riggs, M, Herschler, G, Fewlass, C, Glezen, WP. Safety of the intranasal, trivalent, live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children with intermittent wheezing in an open-label field trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(5):444-52.
11. Dharmaraj P, Smyth, RL. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD001753.
12. Halasa N, Englund, JA, Nachman, S, Weinberg, GA, Huber, VC, Allison, K, *et al.* Safety of live attenuated influenza vaccine in mild to moderately immunocompromised children with cancer. *Vaccine.* 2011;29(24):4110-5.
13. Carr S, Allison, KJ, Van De Velde, LA, Zhang, K, English, EY, Iverson, A, *et al.* Safety and immunogenicity of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children with cancer. *J Infect Dis.* 2011;204(10):1475-82.
14. Luce BR, Nichol, KL, Belshe, RB, Frick, KD, Li, SX, Boscoe, A, *et al.* Cost-effectiveness of live attenuated influenza vaccine versus inactivated influenza vaccine among children aged 24-59 months in the United States. *Vaccine.* 2008;26(23):2841-8.
15. Tarride JE, Burke, N, Von Keyserlingk, C, O'Reilly, D, Xie, F, Goeree, R. Intranasal live attenuated (LAIV) versus injectable inactivated (TIV) influenza vaccine for children and adolescents: A Canadian cost-effectiveness analysis. *Value Health.* 2011;14(3):A119-A120.
16. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec (PIQ). Cinquième édition, Accessed at <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/piq/09-283-02.pdf>.



EXPERTISE
CONSEIL



INFORMATION



FORMATION

www.inspq.qc.ca



RECHERCHE
ÉVALUATION
ET INNOVATION



COLLABORATION
INTERNATIONALE



LABORATOIRES
ET DÉPISTAGE

Institut national
de santé publique

Québec

