

## Révision du Programme d'immunisation contre l'influenza au Québec

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC



# Révision du Programme d'immunisation contre l'influenza au Québec

**COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC**

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Avril 2018

## **AUTEUR**

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

## **RÉDACTEURS (groupe de travail)**

Rodica Gilca

Gaston De Serres

Nicholas Brousseau

Chantal Sauvageau

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

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

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

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

Julie Bestman-Smith, Centre hospitalier universitaire de Québec, Hôpital de l'Enfant-Jésus

Caroline Quach, CHU Sainte-Justine, Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal

Marc Dionne, 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

## **PROFESSIONNELS EN SOUTIEN À LA RÉALISATION DE L'AVIS**

Zhou Zhou, Axe de recherche immunologie-infectiologie, CHU de Québec

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

Marie-Claude Gariépy, Axe de recherche immunologie-infectiologie, CHU de Québec

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

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

## **PERSONNES CONSULTÉES**

Jason Robert Guertin, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

Linda Perron, Bureau d'information et d'études en santé des populations, Institut national de santé publique du Québec

## **MISE EN PAGE**

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

*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](mailto: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<sup>e</sup> trimestre 2018

Bibliothèque et Archives nationales du Québec

ISBN : 978-2-550-81712-3 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2018)

## Liste des membres du CIQ

### Membres actifs

Julie Bestman-Smith, Centre hospitalier universitaire de Québec, Hôpital de l'Enfant-Jésus

François Boucher, Département de pédiatrie, Centre mère-enfant Soleil, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec-CHUL)

Nicholas Brousseau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec, Direction de santé publique du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale

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

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

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

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

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, CHU Sainte-Justine, Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal

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

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

### Membres de liaison

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

Marjolaine Brideau, représentante des vaccinatrices du terrain et des services de proximité des CISSS/CIUSSS, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière

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

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

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

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

Céline Rousseau, Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Ouest, Direction de santé publique, Hôpital du Suroît

**Membres d'office**

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

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

Richard Marchand, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Eveline Toth, Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

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

## Remerciements

Pour leur implication dans l'étude prospective québécoise utilisée pour l'estimation de plusieurs paramètres utilisés dans l'analyse économique, nous tenons à remercier les infirmières et les médecins collaborateurs, les équipes des laboratoires de microbiologie et autre personnel des hôpitaux participants, Joël Ménard et l'équipe du secteur biologie moléculaire du LSPQ, ainsi que France Bouchard et Sophie Auger de l'équipe de recherche en vaccination du CHU de Québec. Nous remercions aussi Josiane Rivard de l'équipe de recherche en vaccination du CHU de Québec pour le soutien technique à l'approche Delphi.

Nous remercions Julie Bettinger, Marc Lebel, Roseline Thibeault et Jesse Papenburg du réseau IMPACT (Canadian Immunization Monitoring Program, Active) pour les données fournies sur les hospitalisations et les décès dus à l'influenza parmi les enfants admis dans les hôpitaux du Québec participant à ce réseau.

Pour leur soutien apporté lors des estimations de l'espérance de vie dans la population québécoise, nous tenons aussi à remercier Ernest Lo, Jérôme Martinez et Valérie Émond du Bureau d'information et d'études en santé des populations, Institut national de santé publique du Québec.





## Table des matières

Liste des tableaux.....	VII
Liste des figures.....	IX
Liste des sigles et acronymes .....	XI
Messages clés.....	1
Sommaire.....	3
<b>1 Introduction .....</b>	<b>7</b>
<b>2 Programmes d'immunisation contre l'influenza actuels au Québec, au Canada et ailleurs .....</b>	<b>9</b>
<b>3 Couvertures vaccinales contre la grippe saisonnière.....</b>	<b>11</b>
3.1 Couvertures vaccinales contre la grippe saisonnière au Québec et au Canada .....	11
3.1.1 Évolution des couvertures vaccinales contre la grippe saisonnière au Québec.....	11
3.1.2 Évolution des couvertures vaccinales contre la grippe saisonnière au Canada.....	11
3.2 Estimation des couvertures vaccinales contre la grippe saisonnière selon les groupes d'âge et la présence de maladies chroniques pour l'analyse économique.....	11
<b>4 Fardeau de la maladie .....</b>	<b>13</b>
4.1 Méthode utilisée.....	13
4.2 Consultations attribuables à l'influenza.....	14
4.2.1 Données de littérature.....	14
4.2.2 Estimation des consultations attribuables à l'influenza utilisées pour l'analyse économique .....	15
4.2.3 Estimation des consultations attribuables à l'influenza au Québec pour les analyses de sensibilité de l'analyse économique.....	17
4.2.4 Médicaments utilisés lors des consultations pour l'influenza .....	18
4.3 Hospitalisations attribuables à l'influenza .....	18
4.3.1 Données de la littérature et des programmes de surveillance .....	18
4.3.2 Hospitalisations attribuables à l'influenza à partir des données québécoises utilisées pour le scénario de base de l'analyse économique .....	19
4.3.3 Comparaison des estimations des hospitalisations attribuables à l'influenza au Québec avec les estimations de l'Agence de la santé publique du Canada et de la littérature.....	24
4.3.4 Estimation des hospitalisations attribuables à l'influenza au Québec pour les analyses de sensibilité de l'analyse économique.....	24
4.4 Décès attribuables à l'influenza.....	25
4.4.1 Données de la littérature et des programmes de surveillance .....	25
4.4.2 Décès attribuables à l'influenza à partir des données québécoises utilisées pour le scénario de base de l'analyse économique .....	27
4.4.3 Comparaison des estimations des décès attribuables à l'influenza au Québec avec les estimations de l'Agence de la santé publique du Canada et de la littérature .....	31
4.4.4 Estimation des décès attribuables à l'influenza au Québec pour les analyses de sensibilité de l'analyse économique.....	31
<b>5 Efficacité du vaccin contre la grippe .....</b>	<b>33</b>

5.1	Revue de la littérature .....	33
5.2	Efficacité vaccinale utilisée pour l'analyse économique.....	35
<b>6</b>	<b>Évaluation économique .....</b>	<b>37</b>
6.1	Méthode.....	37
6.2	Résultats .....	39
6.2.1	Scénario de base .....	39
6.2.2	Analyses de sensibilité .....	44
6.3	Discussion.....	45
<b>7</b>	<b>Objectif du programme et stratégie d'immunisation .....</b>	<b>49</b>
<b>8</b>	<b>Approche utilisée pour la prise de décision pour l'inclusion ou non de chaque groupe dans le PIIQ.....</b>	<b>51</b>
8.1	Résumé des considérations par groupe.....	51
8.1.1	Groupes considérés dans l'analyse économique.....	51
8.1.2	Groupes non considérés dans l'analyse économique.....	57
8.1.3	Résumé des changements recommandés par le CIQ .....	60
<b>9</b>	<b>Autres considérations.....</b>	<b>63</b>
9.1	Poids attribué à l'analyse économique dans la prise de décision.....	63
9.2	Caractéristiques et sécurité des vaccins .....	63
9.3	Acceptabilité .....	64
9.4	Capacité d'évaluation du programme .....	65
<b>10</b>	<b>Recommandations du CIQ .....</b>	<b>67</b>
<b>11</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>69</b>
	<b>Références.....</b>	<b>71</b>
	<b>Synthèse des déclarations d'intérêts des membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ).....</b>	<b>87</b>

Les annexes de ce document sont disponibles à l'adresse suivante :

[https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/2415\\_revision\\_programme\\_immunisation\\_influenza\\_annexes.pdf](https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/2415_revision_programme_immunisation_influenza_annexes.pdf)

## Liste des tableaux

Tableau 1	Estimations des taux/100 000 de consultations ambulatoires attribuables à l'influenza utilisées dans le scénario de base de l'analyse économique.....	16
Tableau 2	Nombre et taux annuel moyen d'hospitalisations attribuables à l'influenza au Québec, extrapolés des données de l'étude prospective québécoise et des données du réseau IMPACT, selon le groupe d'âge et la présence ou non de maladies chroniques, entre 2011-2012 et 2015-2016.....	21
Tableau 3	Tableau illustrant l'ajustement pour le manque de sensibilité du test de l'influenza dans l'étude prospective québécoise.....	28
Tableau 4	Nombre et taux annuel de décès attribuables à l'influenza au Québec extrapolés des données de l'étude prospective québécoise et des données de déclarations sur les éclosions de grippe dans les CHSLD selon le groupe d'âge et la présence ou non de maladies chroniques, entre 2011-2012 et 2015-2016 .....	30
Tableau 5	Issues annuelles de santé reliées à l'influenza au Québec et coûts associés au programme de vaccination et à la maladie, situation actuelle (2011-2012 à 2015-2016), scénario en absence de vaccination (CV = 0 %), et scénario où on vaccinerait toute la population (CV = 100 %) .....	40
Tableau 6	Résumé des résultats des analyses de sensibilité de l'analyse économique .....	45
Tableau 7	Groupes inclus actuellement dans le PIIQ et nouvelles recommandations du Comité sur l'immunisation du Québec .....	60
Tableau 8	Population estimée dans les groupes ciblés par la vaccination contre la grippe selon les nouvelles recommandations du CIQ et nombre de personnes à vacciner si une couverture vaccinale de 80 % était atteinte.....	61



## Liste des figures

Figure 1	Couvertures vaccinales, population et nombre de personnes vaccinées contre la grippe selon les groupes d'âge et la présence de maladies chroniques .....	12
Figure 2	Nombre et taux de consultations attribuables à l'influenza au Québec, par groupe d'âge et présence de maladies chroniques .....	17
Figure 3	Hospitalisations annuelles attribuables à l'influenza au Québec selon les groupes d'âge et la présence ou non de maladies chroniques, nombre et taux/100 000, entre 2011-2012 et 2015-2016 .....	22
Figure 4	QALY perdues dans la situation actuelle (2011-2012 à 2015-2016) au Québec, par groupe d'âge et présence ou absence de maladies chroniques .....	42
Figure 5	Coût du programme et de la maladie (hospitalisations et consultations) dans la situation actuelle (2011-2012 à 2015-2016) au Québec, par groupe d'âge et présence ou absence de maladies chroniques .....	42
Figure 6	Nombre nécessaire à vacciner contre la grippe pour prévenir une consultation (ambulatoire et aux urgences), une hospitalisation et un décès chez les personnes en bonne santé et avec maladies chroniques par groupe d'âge au Québec.....	43
Figure 7	ICER (\$/QALY) du programme actuel au Québec en comparaison avec l'absence d'un programme, par groupe d'âge et présence ou absence de maladies chroniques.....	44
Figure 8	Hospitalisations avec une infection influenza confirmée pendant les pics de 6 saisons influenza (2011-2012 à 2016-2017) dans les 4 hôpitaux participant à l'étude prospective, patients âgés de 65 ans et plus, par année d'âge.....	56



## Liste des sigles et acronymes

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
BS	Bonne santé
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CHSLD	Centre d'hébergement et de soins de longue durée
CIM	Classification internationale des maladies
CIRN-SOS	Canadian Immunization Research Network, Serious Outcomes Surveillance network
CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
CV	Couverture vaccinale
ENVA	Enquête nationale sur la vaccination des adultes
EV	Efficacité vaccinale
ICER	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>
IC	Intervalle de confiance
IMPACT	Canadian Immunization Monitoring Program, Active
IP	Influenza et pneumonie
IRA	Infection respiratoire aiguë
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MSJ	Maladies sous-jacentes
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
MC	Maladies chroniques
MCI	Manifestations cliniques inhabituelles
NNV	Nombre nécessaire à vacciner
PIB	Produit intérieur brut
PIIQ	Programme d'immunisation contre l'influenza du Québec
PUII	Programme d'immunisation universelle contre l'influenza
QALY	<i>Quality-adjusted life-year</i> (année de vie pondérée par la qualité de vie)
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
SAG	Syndrome d'allure grippale
SI	Soins intensifs
SPSN	Canadian Sentinel Practitioner Surveillance Network
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
TdeS	Travailleurs de la santé
VRS	Virus respiratoire syncytial





## Messages clés

Le dernier rapport du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) sur le Programme d'immunisation contre l'influenza du Québec (PIIQ) a été publié en 2007. Une mise à jour était nécessaire compte tenu des nombreuses avancées scientifiques dans ce secteur.

L'objectif principal du PIIQ doit être de réduire les hospitalisations et les décès associés à l'influenza.

Pour atteindre cet objectif, il est recommandé de maintenir une stratégie de vaccination ciblée sur les personnes à risque élevé d'hospitalisation et de décès et de mettre la priorité sur l'atteinte d'une couverture vaccinale d'au moins 80 % dans ces groupes.

Il est recommandé de retirer de la liste des groupes à risque élevé d'hospitalisation et de décès associés à l'influenza les enfants de 6-23 mois ainsi que les adultes de 60-74 ans en bonne santé, mais de maintenir le reste des groupes inclus actuellement dans le PIIQ.

Le CIQ recommande à tous les travailleurs de la santé de se faire vacciner.

Une infrastructure permanente devrait être mise en place pour évaluer de façon continue le fardeau de la maladie, l'efficacité vaccinale, la couverture vaccinale et l'impact du programme de façon à pouvoir apporter rapidement des ajustements à la planification et à la mise en œuvre du PIIQ lorsque requis.



## Sommaire

### Mise en contexte

---

Le dernier rapport du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) abordant les différentes dimensions du Programme d'immunisation contre l'influenza du Québec (PIIQ) a été publié en 2007. Depuis cette publication, des informations supplémentaires ont été rendues disponibles et ont permis une meilleure quantification du fardeau de l'influenza et une révision à la baisse de l'efficacité du vaccin et des nouvelles données sur l'effet de la vaccination répétée sont également devenues disponibles. En conséquence, des questionnements sur le PIIQ ont été soulevés quant à l'utilité, la nécessité de ce programme et son coût-efficacité. En décembre 2015, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé au CIQ de confirmer ou de recommander la modification des orientations actuelles du PIIQ. Afin de réévaluer le PIIQ, le CIQ a proposé d'entreprendre une évaluation des données scientifiques en mettant l'accent sur le fardeau de la maladie, les populations ciblées par la vaccination en distinguant les personnes avec maladies chroniques et les personnes en bonne santé, et l'analyse économique du programme qui d'ailleurs n'a jamais été effectuée au Québec.

La stratégie du PIIQ est actuellement basée sur l'âge et la présence de conditions de santé entraînant un risque élevé de complications liées à l'influenza, ayant l'objectif principal de réduire les complications et les décès prématurés au sein des populations vulnérables. Les principaux groupes inclus actuellement dans le PIIQ sont les personnes avec maladies chroniques, les enfants âgés de 6 à 23 mois, les personnes âgées de 60 ans et plus, ainsi que les personnes susceptibles de transmettre la grippe aux personnes à risque élevé de complications (telles que les contacts domiciliaires de ces dernières et les travailleurs de la santé).

### Sommaire

---

#### Fardeau de l'influenza

##### *Hospitalisations attribuables à l'influenza*

Dans le rapport de 2007, on parlait d'un fardeau considérable de la morbidité et de la mortalité de l'influenza, mais il ne fut pas possible de le quantifier précisément à ce moment-là. L'estimation moyenne annuelle au Québec pour les saisons grippales 2011-2012 à 2015-2016 est de 6 194 hospitalisations attribuables à l'influenza, un taux de 76 par 100 000 dont 80 % chez des personnes avec maladies chroniques. Le taux d'hospitalisations associées à l'influenza chez les enfants en bonne santé est plus de 10 fois plus bas que celui des enfants avec maladies chroniques. Moins de 1 hospitalisation sur 5 due à la grippe est observée chez les enfants et environ la moitié chez les personnes de 75 ans et plus. Les personnes en bonne santé de moins de 75 ans sont rarement hospitalisées pour une grippe. Par exemple, le taux d'hospitalisations associées à l'influenza chez les personnes de 60-64 ans et de 65-74 ans est respectivement 10 fois et 6 fois plus bas que celui des personnes de 75 ans et plus en bonne santé.

##### *Décès attribuables à l'influenza*

Une moyenne annuelle de 417 décès (taux de 5,2 par 100 000 personnes) a été estimée au Québec pour les mêmes 5 saisons grippales. Chez les enfants, les décès sont exceptionnels; seulement 2 décès dus à l'influenza sur la période de 5 ans ont été recensés dans les hôpitaux québécois participant au réseau IMPACT. Selon les données de la littérature, le taux de décès parmi les enfants avec maladies chroniques est estimé à environ 1,5/100 000; il est environ 10 fois plus faible chez les

enfants en bonne santé chez qui il est plutôt de l'ordre de 1-2 par million. La grande majorité des décès associés à l'influenza au Québec est observée chez les personnes avec maladies chroniques (92 %) et chez les personnes de 75 ans et plus (88 %). Le taux de décès associés à l'influenza chez les personnes de 60-64 ans et de 65-74 ans en bonne santé est respectivement 100 fois et 12 fois plus bas que celui des personnes de 75 ans et plus en bonne santé. Plus de la moitié des décès associés à l'influenza surviennent parmi des résidents des centres d'hébergement et de soins de longue durée (CHSLD). Chez plus d'un tiers de l'ensemble des personnes âgées décédées avec une infection influenza confirmée, l'influenza n'est pas la cause primaire ou contributive au décès et n'aurait pas pu être évitée par la vaccination.

### **Couverture vaccinale contre l'influenza**

On constate une tendance à la baisse de la couverture vaccinale dans la population québécoise au cours des dernières années, surtout chez les enfants de 2 ans chez qui elle est passée de 29 % en 2004-2005 à 17 % en 2015-2016 pour 2 doses. La couverture vaccinale est plus élevée chez les personnes avec maladies chroniques, ainsi que chez les personnes plus âgées. Cependant, la couverture vaccinale dépasse 80 % seulement chez les résidents des CHSLD; elle est loin d'être optimale chez les personnes avec maladies chroniques (42 %), ainsi que chez les personnes en bonne santé incluses actuellement dans le PIIQ (21 % chez les enfants de 6-23 mois et 43 % chez les personnes de 60 ans et plus).

### **Efficacité du vaccin contre la grippe**

La publication annuelle des valeurs de l'efficacité du vaccin contre la grippe pour chaque saison grippale par plusieurs pays pendant plusieurs années a permis de mettre en évidence une grande variabilité de l'efficacité vaccinale selon la saison, la circulation de sous-types et souches spécifiques de l'influenza, le type de vaccin, la fréquence de l'administration du vaccin, etc. L'efficacité vaccinale est généralement plus basse contre le sous-type A(H3N2) par rapport aux autres types et sous-types, et pourrait aussi être plus faible chez les personnes plus âgées. Par rapport aux valeurs de l'efficacité vaccinale de 70-90 % estimées il y a 10-30 ans, plusieurs revues systématiques et méta-analyses publiées récemment ont fait ressortir des valeurs d'efficacité vaccinale de l'ordre de 30-60 % dans la population générale et de 10-30 % chez les personnes âgées. Des valeurs encore plus basses jusqu'à une absence d'efficacité chez les personnes âgées ont été aussi rapportées pour certaines saisons. De plus, les préoccupations concernant les effets potentiels négatifs de la vaccination répétée remettent en question la pertinence de la vaccination des personnes à faible risque de complications.

### **Évaluation économique**

Une évaluation économique du PIIQ a été effectuée en comparant son coût et ses bénéfices par groupe d'âge et présence ou non de maladies chroniques à un scénario d'absence de programme de vaccination contre l'influenza, dans une perspective du système de santé. Les issues attribuables à l'influenza considérées dans cette analyse étaient les consultations ambulatoires et aux urgences, les hospitalisations et les décès. Le PIIQ s'est avéré coût-efficace pour les groupes de population avec maladies chroniques dans les extrêmes d'âge (6 mois à 4 ans et 65 ans et plus); il n'est pas coût-efficace chez les groupes avec maladies chroniques âgés de 5 à 64 ans. Le programme ne s'est pas avéré coût-efficace pour aucun des groupes en bonne santé, même les groupes actuellement inclus dans le programme (6-23 mois et 60 ans et plus). Cependant, il s'approche du seuil de coût-efficacité pour les personnes en bonne santé de 75 ans et plus.

## Processus de prise de décision

Une stratégie basée sur la méthode Delphi a été utilisée pour parvenir à une recommandation majoritaire des membres du CIQ pour chacun des groupes considérés dans le programme. Un questionnaire élaboré en fonction des groupes d'âge et la présence ou pas de maladies chroniques visait à déterminer le degré d'accord des membres du CIQ pour l'inclusion ou non de chaque groupe dans le PIIQ en tenant compte du poids des critères jouant un rôle dans leur décision. Des critères basés sur le cadre Erickson-De Wals tels que le fardeau de la maladie, l'efficacité et la sécurité des vaccins, les considérations économiques, la conformité, l'acceptabilité et la faisabilité du programme ont été utilisés. Ce processus Delphi qui s'est déroulé en 3 étapes (2 en ligne et 1 lors d'une rencontre en personne des membres du CIQ) a permis d'atteindre un consensus sur les groupes à inclure ou non dans le programme.

## Recommandations du CIQ

---

À la lumière de l'évaluation des données scientifiques disponibles au début 2018 sur le fardeau de l'influenza, l'efficacité vaccinale, les couvertures vaccinales, de même que des résultats de l'évaluation économique et des autres éléments considérés, le CIQ formule les recommandations suivantes :

- 1) Confirmer l'objectif principal du PIIQ de réduire les hospitalisations et les décès associés à l'influenza.
- 2) Maintenir une stratégie de vaccination ciblée sur les personnes à risque élevé d'hospitalisation et de décès et de mettre la priorité sur l'atteinte d'une couverture vaccinale d'au moins 80 % dans ces groupes.
- 3) Retirer de la liste des groupes à risque élevé d'hospitalisation et de décès associés à l'influenza les enfants de 6-23 mois ainsi que les adultes de 60-74 ans en bonne santé, mais de maintenir le reste des groupes inclus actuellement dans le PIIQ. Ces retraits ne visent certainement pas à générer des économies en coupant sur le coût du programme puisqu'il faudra administrer le même nombre de vaccins annuellement pour augmenter la couverture vaccinale à au moins 80 % dans les groupes à risque.
- 4) Concentrer les efforts de promotion et d'amélioration des services de vaccination sur les personnes les plus à risque d'hospitalisation et de décès associés à l'influenza.
- 5) Le CIQ recommande à tous les travailleurs de la santé de se faire vacciner. La priorité dans l'offre de vaccination devrait être mise sur les travailleurs de la santé qui donnent des soins directs aux patients en centres hospitaliers et en CHSLD.
- 6) Le CIQ recommande aux personnes résidant sous le même toit et aux aidants naturels des personnes à risque élevé d'hospitalisation et de décès associés à l'influenza (incluant les enfants de moins de 6 mois) de se faire vacciner.
- 7) Mettre en place une infrastructure permanente pour évaluer de façon continue les aspects importants du PIIQ (fardeau, efficacité vaccinale, couverture vaccinale et impact du programme) de façon à pouvoir apporter rapidement des ajustements à la planification et à la mise en œuvre du PIIQ lorsque requis. (Recommandation formulée en 2007 également).



## 1 Introduction

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé au Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ), dans sa lettre datée du 4 décembre 2015, de confirmer ou recommander la modification des orientations actuelles du Programme d'immunisation contre l'influenza du Québec (PIIQ). Dans sa lettre, le MSSS mentionne que les constats quant à une efficacité vaccinale souvent plus basse que précédemment estimée, l'absence de changements importants dans la technologie actuellement utilisée pour fabriquer le vaccin, ainsi que les coûts importants injectés dans ce programme, incluant l'augmentation des coûts des vaccins, ont amené de plus en plus de questionnements sur le programme quant à l'utilité, la nécessité de ce programme et son coût-efficacité.

Le CIQ a discuté de cette demande lors de sa rencontre des 10-11 décembre 2015. Le dernier rapport du CIQ abordant toutes les dimensions du PIIQ a été publié en janvier 2007(1). Depuis ce temps, des nouvelles données scientifiques ont été publiées et remettent en question les prémisses optimistes sur lesquelles avait été estimé l'impact de ce programme. Par ailleurs, une analyse économique du PIIQ n'a jamais été effectuée au Québec.

Afin de réévaluer le PIIQ, le CIQ a proposé d'entreprendre une évaluation des données scientifiques en mettant l'accent sur le fardeau de la maladie, les populations ciblées et l'analyse économique du programme.

Cet avis résume les démarches effectuées, afin de répondre à ces questions, ainsi que les recommandations du CIQ à la suite de l'évaluation effectuée.





## 2 Programmes d'immunisation contre l'influenza actuels au Québec, au Canada et ailleurs

Le Programme d'immunisation contre l'influenza du Québec (PIIQ) a été instauré en 1971. Les détails sur l'évolution de ce programme, ainsi que les résultats de la dernière révision de toutes ses composantes incluant les ajouts de groupes cibles depuis son instauration peuvent être consultés dans le rapport publié en 2007(1).

Depuis son instauration, le PIIQ vise à réduire les complications et les décès prématurés au sein des populations vulnérables, une stratégie basée sur l'âge et la présence de conditions de santé entraînant un haut risque de complications liées à l'influenza(1). La dernière condition de santé ajoutée au programme a été l'obésité importante en 2011, à la suite de la mise en évidence de ce nouveau facteur de risque lors de la pandémie de 2009(2-4). Dans le cadre du programme actuel, le vaccin est offert gratuitement par le MSSS aux groupes suivants (Protocole d'immunisation du Québec (PIQ)(4)) :

Les personnes à risque élevé de complications en raison de leur âge ou de leur état de santé, soit :

- Les enfants âgés de 6 à 23 mois;
- Les personnes âgées de 60 ans et plus;
- Les personnes âgées de 6 mois et plus atteintes d'une maladie ou d'une condition chronique, selon les indications du Protocole d'immunisation du Québec (PIQ);
- Les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) sous traitement prolongé à l'acide acétylsalicylique;
- Les résidents de tout âge des centres d'accueil ou des établissements de soins de longue durée;
- Les femmes enceintes présentant une maladie ou une condition chronique (le vaccin peut être administré quel que soit le stade de la grossesse);
- Les femmes enceintes en bonne santé qui sont au 2<sup>e</sup> ou au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (13 semaines et plus);
- Les personnes vivant dans les communautés éloignées ou isolées;
- Les voyageurs qui présentent une maladie ou une condition chronique et qui se rendront dans une région où les virus influenza circulent (région des tropiques : à l'année; hémisphère Sud : d'avril à septembre).

Les personnes susceptibles de transmettre la grippe à des personnes à risque élevé de complications, soit :

- Les contacts domiciliaires des personnes à risque élevé de complications (incluant les enfants âgés de 0 à 6 mois) et les personnes qui prennent soin des personnes à risque élevé de complications (ex. : travailleurs en garderie);
- Les personnes, notamment les travailleurs de la santé, qui, dans le cadre de leur travail ou de leurs activités, ont de nombreux contacts avec des personnes à risque élevé de complications.

Au Canada, en septembre 2017, dans la majorité des provinces et territoires, il y avait un programme de vaccination universelle contre la grippe, à l'exception de la Colombie-Britannique, du Nouveau-Brunswick et du Québec. Contrairement aux deux autres provinces sans vaccination universelle, les enfants en bonne santé de 24 à 59 mois ne sont pas inclus dans le PIIQ (alors que les personnes âgées de 60-64 ans sont incluses(5), voir aussi l'annexe 1A). Une autre différence avec toutes les autres provinces est le fait qu'au Québec, les femmes enceintes en bonne santé ne sont incluses dans le PIIQ que lorsqu'elles sont au 2<sup>e</sup> ou au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse.

Aux États-Unis, une vaccination universelle contre la grippe est en place depuis 2006. En Europe, trois pays recommandaient la vaccination contre la grippe dans toute la population pour la saison 2014-2015 : l'Autriche, l'Estonie et la Pologne(6). Dans la majorité des pays européens, la vaccination contre la grippe chez les enfants n'était pas recommandée pour la même saison (21 des 30). Différents sous-groupes d'âge parmi les enfants étaient inclus dans les programmes de vaccination contre la grippe en Lettonie (6-23 mois), Slovaquie (6-23 mois), Finlande (6-35 mois), Malte (6-59 mois), Slovaquie (6 mois-12 ans) et Royaume-Uni (différents sous-groupes entre 2 et 11 ans selon les juridictions(7)).

Pour les adultes, dans tous les pays européens, la vaccination contre la grippe chez les personnes de  $\geq 65$  ans est recommandée (seuil fixé à 60 ans en Allemagne, en Grèce, en Islande et aux Pays-Bas, à 55 ans à Malte et à 50 ans en Belgique et en Irlande(6)).

En Australie, on recommande la vaccination contre la grippe des personnes avec maladies chroniques à partir de 6 mois, des personnes de 65 ans et plus, ainsi que des aborigènes et des femmes enceintes(8).

Dans tous les pays où existe un programme de vaccination contre la grippe, la vaccination des individus avec maladies chroniques est recommandée.

L'OMS, dans son énoncé de position sur la vaccination contre la grippe de novembre 2012, recommande que les décisions nationales soient prises en tenant compte des particularités de chaque pays en ce qui concerne les groupes à risque, le fardeau de la maladie, le rapport coût-efficacité ainsi que les aspects organisationnels du programme(9).

## 3 Couvertures vaccinales contre la grippe saisonnière

### 3.1 Couvertures vaccinales contre la grippe saisonnière au Québec et au Canada

---

#### 3.1.1 ÉVOLUTION DES COUVERTURES VACCINALES CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE AU QUÉBEC

L'évolution des couvertures vaccinales au Québec et au Canada pendant les dernières années est présentée en détail à l'annexe 1B.

En bref, selon les enquêtes sur la couverture vaccinale des enfants québécois de 2006 à 2016, effectuées aux 2 ans(10–15), on constate une tendance à la baisse de la couverture vaccinale avec les années chez les enfants âgés de 2 ans, de 36,7 % en 2004-2005 à 19,6 % en 2015-2016 pour une dose, et de 29,0 % en 2004-2005 à 17,4 % en 2015-2016 pour 2 doses.

Chez les adultes, les données proviennent des enquêtes québécoises sur la vaccination contre la grippe saisonnière et le pneumocoque de 2001 à 2016, qui sont publiées aux 2 ans(16–23). En 2015-2016, 27 % de la population québécoise âgée de 18 ans ou plus avait été vaccinée. Chez la population ciblée par le programme gratuit de vaccination en raison de l'âge ou de la présence d'une maladie chronique (MC), cette proportion s'élevait à 43 %; chez les personnes de  $\geq 65$  ans elle était de 59 % globalement et de 66 % chez celles avec MC. Chez les travailleurs de la santé, selon ces mêmes données d'enquêtes, en excluant la saison de la grippe pandémique, la CV a varié entre 37 % et 58 % en fonction de l'âge et de la saison.

En général, les couvertures vaccinales sont plus élevées chez les personnes avec MC dans tous les groupes d'âge, ainsi que chez les personnes plus âgées, mais elles sont loin d'être optimales. Dans l'ensemble, on constate une légère baisse générale des couvertures vaccinales depuis 2011 pour tous les groupes d'âge, autant dans la population générale que chez les personnes vivant avec une MC, à l'exception des personnes de 65 ans et plus avec MC et des travailleurs de la santé de 50-59 ans (voir annexe 1B). La couverture vaccinale contre la grippe parmi les résidents des CHSLD a dépassé 80 % pendant les dernières années (données MSSS).

#### 3.1.2 ÉVOLUTION DES COUVERTURES VACCINALES CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE AU CANADA

Selon l'Enquête nationale sur la vaccination des adultes (ENVA) effectuée environ tous les deux ans depuis 2001, la couverture vaccinale contre la grippe saisonnière au Canada entre 2001 et 2014 a varié entre 33 % et 40 % dans la population générale adulte, entre 53 % et 70 % chez les personnes de 65 ans et plus, entre 35 % et 59 % chez les personnes de 18-64 ans avec MC et entre 55 % et 74 % chez les travailleurs de la santé. Plus de détails peuvent être consultés à l'annexe 1B.

### 3.2 Estimation des couvertures vaccinales contre la grippe saisonnière selon les groupes d'âge et la présence de maladies chroniques pour l'analyse économique

---

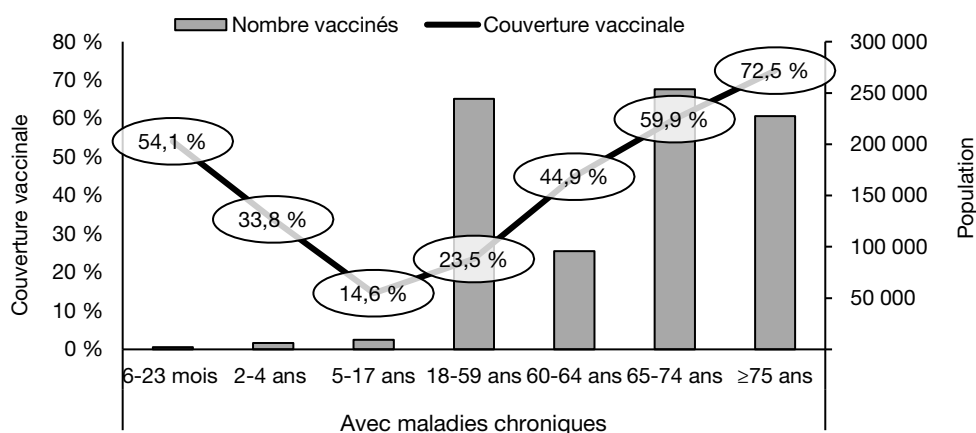
Pour estimer la CV parmi les différents groupes d'âge selon la présence ou non de MC, les données de l'Enquête québécoise sur la vaccination contre la grippe saisonnière et le pneumocoque de 2015-2016 ont été utilisées(23) et Manale Ouakki, communication personnelle). La taille d'échantillon pour les groupes d'âge de 2-4 ans et de 5-17 ans en bonne santé était trop petite pour pouvoir estimer la CV. Chez ces enfants, les données ont été calculées à partir d'une moyenne calculée sur 4 années

(2012-2015) parmi des enfants hospitalisés avec des symptômes respiratoires et négatifs pour l'influenza dans une étude prospective réalisée au Québec(24-28).

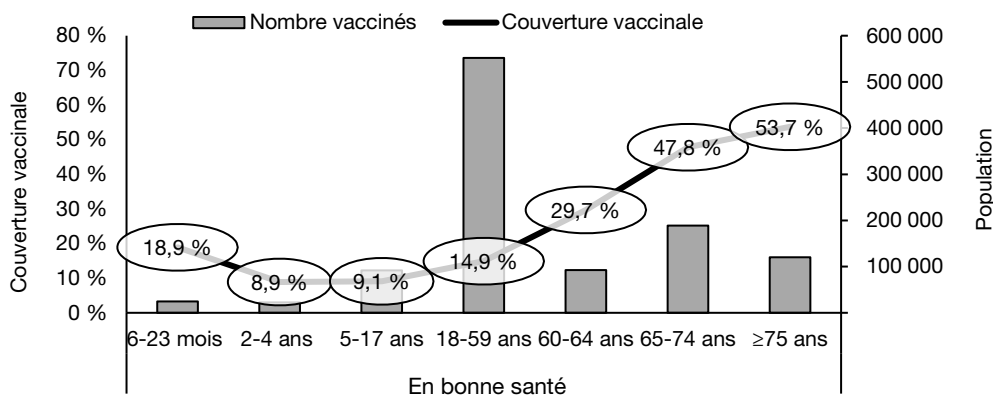
La figure 1 présente les couvertures vaccinales, la population et le nombre de personnes vaccinées selon les groupes d'âge et la présence ou non de MC. Parmi les enfants, la proportion de personnes avec MC a été estimée à partir des enquêtes cas-témoins menées en 2010, tel que rapporté par les parents des enfants choisis de façon aléatoire dans la population québécoise lors des entrevues téléphoniques(29,30). Parmi les adultes, la proportion de MC dans les différents sous-groupes a été calculée à partir de données sur la présence de MC rapportées dans l'Enquête québécoise sur la vaccination contre la grippe saisonnière et le pneumocoque de 2015-2016 (Manale Ouakki, communication personnelle). On constate que la couverture vaccinale est meilleure chez les personnes plus âgées de même que chez les personnes avec MC par rapport à celles en bonne santé. Plus de détails peuvent être consultés à l'annexe 6.1A.

**Figure 1 Couvertures vaccinales, population et nombre de personnes vaccinées contre la grippe selon les groupes d'âge et la présence de maladies chroniques**

A) Population avec maladies chroniques



B) Population en bonne santé



## 4 Fardeau de la maladie

### 4.1 Méthode utilisée

Une revue de la littérature récente a été effectuée, afin d'estimer le fardeau de l'influenza chez différents groupes d'individus. Étant donné l'ampleur de la littérature sur ce sujet, nous avons majoritairement révisé des articles récents, datant de 2006 à 2016. Les sources les plus citées dans la littérature ainsi que celles utilisées par les gouvernements du Canada et des États-Unis pour évaluer le fardeau de l'influenza dans leur pays ont été mises en priorité(31–37). De plus, nous nous sommes attardés aux écrits présentant des données chez des populations occidentales (Amérique du Nord, Europe, Australie), là où les services de santé et les couvertures vaccinales peuvent être comparables à ceux du Québec. Les études ne présentant pas des taux populationnels ont été exclues comme les données ne pouvaient pas être utilisées pour fins de comparaison.

Deux approches principales sont utilisées, afin d'évaluer le fardeau de l'influenza. D'abord, les études prospectives mesurent de façon directe la morbidité et la mortalité attribuables à l'influenza à l'aide de données de laboratoire (confirmation de l'influenza par différents tests) recueillies auprès des patients suivis selon les objectifs poursuivis (avec symptômes respiratoires, avec syndromes d'allure grippale (SAG), consultant un médecin ou hospitalisés). Des taux populationnels sont ensuite calculés à partir des résultats obtenus, en utilisant des multiplicateurs correspondants pour extrapoler les résultats. Cette approche est moins utilisée, car elle est coûteuse. Les difficultés de capter les patients qui consultent tardivement avec des complications liées à l'influenza pour des événements cardiovasculaires ou de la perte d'autonomie et les patients qui peuvent décéder à la suite d'une grippe sans avoir été testés, ainsi que le fait que même les tests très sensibles ne sont pas parfaits, sont des limites de cette méthode. La sous-estimation du fardeau de la maladie dû à l'influenza est réduite quand des tests sensibles sont appliqués de façon systématique aux patients susceptibles de se présenter avec une influenza et l'information sur toute la population source est disponible. L'utilisation récente des réseaux de surveillance des consultations et des hospitalisations avec influenza confirmée par laboratoire pour estimer le fardeau de l'influenza pourrait être considérée comme une variante de la méthode directe. Cette méthode extrapole ces données de surveillance en utilisant des multiplicateurs populationnels qui tiennent compte de plusieurs probabilités (de consultation, d'hospitalisation, de décès, de la recherche du virus de l'influenza) ainsi que de la sensibilité des tests de laboratoire(38,39).

Les méthodes indirectes d'estimation du fardeau constituent la seconde approche et sont plus communes. Ces études écologiques utilisent des données de surveillance provenant de banques administratives (par exemple, d'hospitalisations ou de mortalité). Traditionnellement, afin de déceler les hospitalisations attribuables à l'influenza, on s'intéresse aux diagnostics d'influenza et de pneumonie (influenza/pneumonie - IP) et de maladies respiratoires et cardiovasculaires. À partir de ces chiffres, les cas en excès pendant les épidémies saisonnières d'influenza sont calculés par rapport au nombre de cas en période de non-circulation du virus. Il en est de même pour les décès où les cas de mortalité par IP, maladies respiratoires et cardiovasculaires et toutes causes attribuables à l'influenza sont évalués. Étant donné que ces méthodes sont basées sur plusieurs hypothèses qui ne sont pas nécessairement respectées, ainsi que sur plusieurs manipulations statistiques, l'interprétation des résultats obtenus est souvent difficile. D'ailleurs, la comparaison des résultats obtenus en utilisant les 2 méthodes (études prospectives vs écologiques) montre souvent des discordances importantes(40–44). Entre autres, les résultats d'une étude prospective avec confirmation virologique systématique au Québec ont été comparés avec les résultats obtenus à la suite de l'application des méthodes statistiques indirectes(45). Les résultats préliminaires de la

comparaison de trois saisons grippales ont montré qu'en général, les mesures indirectes permettent de capter les changements relatifs dans les hospitalisations attribuables à l'influenza, mais sont moins appropriées pour estimer des taux spécifiques de morbidité hospitalière par groupe d'âge et par saison. Une méta-analyse récente de 103 publications présentant des estimations de la mortalité associée à l'influenza en utilisant différentes méthodes a conclu qu'il n'était pas possible de calculer une seule mesure « moyenne » de mortalité attribuable à l'influenza étant donné l'hétérogénéité importante, et que les différents devis utilisés représentaient une des variables associées à la variation dans les estimations(46). Dans une publication estimant le lien entre les hospitalisations respiratoires, la circulation de l'influenza et du virus respiratoire syncytial, et plusieurs facteurs environnementaux (température ambiante, humidité, et autres) à Londres, le nombre d'hospitalisations associées à l'influenza diminuait de manière importante quand des variables d'ajustement étaient ajoutées au modèle, ce nombre était de 7 à 9 fois plus bas dans le modèle ajusté pour toutes les variables considérées (la saisonnalité, la tendance, les jours de la semaine, les jours fériés, et plusieurs facteurs environnementaux) par rapport au modèle non ajusté(47). À la lumière des connaissances actuelles, on pourrait croire que le plus souvent, les méthodes indirectes présentent les estimations les plus élevées de la morbidité et la mortalité attribuables à l'influenza, alors que les méthodes prospectives permettent de mesurer les valeurs minimales du fardeau attribuable à l'influenza.

Dans les chapitres suivants, un résumé de la revue de la littérature, des données de surveillance et des données prospectives observées au Québec, ainsi que l'approche utilisée pour le choix des paramètres pour l'analyse économique en ce qui concerne les consultations, les hospitalisations et les décès attribuables à l'influenza, seront présentés.

## 4.2 Consultations attribuables à l'influenza

---

### 4.2.1 DONNÉES DE LITTÉRATURE

Les taux populationnels des consultations ambulatoires attribuables à l'influenza publiés dans la littérature présentent des larges variations dépendant de l'âge et des saisons. Les taux les plus élevés sont rapportés chez les enfants, surtout le groupe des 6-23 mois (variant de 5 200 à 15 000/100 000), alors que les taux les plus bas sont rapportés pour les personnes âgées de 65 ans et plus (variant de 89 à 337/100 000)(48-56).

Une étude prospective menée pendant trois mois de l'hiver 2011 aux États-Unis parmi 6 492 individus choisis de façon aléatoire présente une incidence cumulative d'infection respiratoire aiguë (sensation de fièvre ou toux dans les 7 derniers jours), avec ou sans consultation, de 52 % à Rochester et de 35 % à Marshfield(57). Un virus de l'influenza a été détecté dans 4 % des cas, pour une incidence cumulative globale pour les deux régions de 1,74 %. Étant donné que 20 % des patients ont consulté, la fréquence des consultations pour l'influenza serait de 0,35 % dans la population de tout âge en 2011. Une publication récente présente le taux global populationnel en Allemagne calculé en utilisant des méthodes statistiques indirectes pour la période entre 2001-2002 et 2014-2015. Le taux de consultations pour symptômes respiratoires attribuables à l'influenza saisonnière pour toute la population a varié entre 0,7 % (700/100 000 en 2003-2004) et 8,9 % (8 900/100 000 en 2012-2013)(58). Un article récent présente l'incidence des SAG (fièvre et au moins un symptôme respiratoire) rapportés par des personnes âgées de 60 ans et plus aux Pays-Bas pendant 2 saisons d'influenza (2011-2012 et 2012-2013), avec ou sans consultation ambulatoire(59). L'incidence des SAG confirmés par la détection d'un virus de l'influenza, avec ou sans consultation, a été de 1,3 % en 2011-2012 et de 3,8 % en 2012-2013; le sous-type A(H3N2) a été prédominant pendant les 2 saisons. Aux États-Unis, le taux de consultations pour l'influenza estimé dans la

population générale à partir d'un réseau de surveillance pendant 3 saisons (2013-2014 à 2015-2016) a varié entre 1,4 % et 5,4 % (60). Ainsi, la proportion de la population consultant pour une infection due à l'influenza varie de 0,35 % et 8,9 % dans la littérature.

Les études utilisées pour l'estimation des consultations attribuables à l'influenza pour l'analyse économique sont présentées de manière détaillée plus bas.

#### **4.2.2 ESTIMATION DES CONSULTATIONS ATTRIBUABLES À L'INFLUENZA UTILISÉES POUR L'ANALYSE ÉCONOMIQUE**

##### **Consultations ambulatoires**

Les sources de littérature choisies pour le scénario de base de l'analyse économique étaient des études où les consultations étaient confirmées par l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN), l'information sur la population source était présentée, des taux populationnels étaient présentés ou pouvaient être calculés par groupe d'âge, et où le système de santé ainsi que les conditions économiques du pays étaient comparables à ceux du Québec. Si plusieurs estimations étaient disponibles pour le même groupe d'âge, celle qui était la plus élevée a été privilégiée.

La seule étude récente qui présente des taux populationnels de consultations attribuables à l'influenza confirmées par l'utilisation d'un TAAN dans différents groupes d'âge est une étude prospective menée aux États-Unis (the Influenza Incidence Surveillance Project (IISP) de Fowlkes et collab.(53,54). Les autres avantages de cette étude sont 1) l'utilisation à la fois d'une définition de SAG, qui peut s'avérer restrictive, et d'une définition plus large, et 2) sa conduite sur plusieurs saisons qui permet de tenir compte de la variabilité des saisons de l'influenza.

Cette étude est basée sur 104 cliniques médicales couvrant une population d'environ 400 000 habitants. Le nombre de patients consultant pour symptômes respiratoires a été rapporté pendant quatre ans (octobre 2009 à juillet 2013); un échantillon de population a été testé pour un ensemble de virus respiratoires incluant l'influenza en utilisant un TAAN(53,54). L'incidence des visites attribuables à l'influenza a été calculée pour l'ensemble de la population en extrapolant la proportion de patients avec des tests positifs à chaque semaine. Les résultats pour les SAG (fièvre avec toux ou mal de gorge) ont été rapportés pour les 4 saisons. Les résultats pour des patients avec infection respiratoire aiguë (IRA) (définie comme au moins deux symptômes parmi les suivants : fièvre, toux, mal de gorge, congestion nasale ou rhinorrhée) ont été rapportés seulement pour la saison 2010-2011(53). Les résultats pour la saison 2010-2011 montrent que la fréquence des IRA confirmées par la détection d'un virus de l'influenza est environ deux fois plus élevée que celle des SAG confirmés par la détection d'un virus de l'influenza, dans tous les groupes d'âge examinés. Le tableau 1 présente l'incidence moyenne des trois saisons en excluant la saison pandémique (2010-2011 à 2012-2013), calculée à partir de l'article de Fowlkes et collab.(54), et multipliée par deux, afin de tenir compte de la fréquence plus élevée des infections confirmées par la détection d'un virus de l'influenza parmi les patients consultant avec IRA par rapport aux patients consultant pour un SAG.

Étant donné que l'équipe de Fowlkes présente les résultats agrégés pour les enfants de moins de deux ans, les résultats de deux autres études prospectives(50,55) ont été utilisés, afin de dériver des taux de consultations attribuables à l'influenza dans les groupes d'âge 0-5 mois et 6-23 mois. Pour le groupe 24-59 mois, des résultats étaient disponibles dans tous ces articles, mais le taux agrégé basé sur les études de Poehling et collab.(50) et Simpson et collab.(55) a été choisi pour le scénario de base étant donné les taux plus élevés (tableau 1). Le taux global annuel de consultations ambulatoires attribuables à l'influenza pour toute la population au Québec est estimé à 1,3 %, ce qui est plus élevé que le taux de 0,35 % estimé à partir de l'étude prospective aux États-Unis(57) et se

situé entre les extrêmes de 0,7 % et 8,9 % de l'étude allemande utilisant des méthodes statistiques indirectes(58).

**Tableau 1 Estimations des taux/100 000 de consultations ambulatoires attribuables à l'influenza utilisées dans le scénario de base de l'analyse économique**

Groupes d'âge	Fowlkes et collab.(54)		Taux agrégé de 3 saisons (2010-2011 à 2012-2013) x 2*	Poehling et collab.(50)		Simpson et collab.(55)	Moyenne pondérée, Poehling et collab. et Simpson et collab.(50,55)
	Variations selon les saisons (2010-2011 à 2012-2013)			Variations selon les saisons (2002-2003 et 2003-2004)		Agrégé de 2006-2007 à 2008-2009	
	Minimum	Maximum					
0-5 mois	ND		ND	2 800	5 900	ND	<b>4 350</b>
6-23 mois	ND		ND	5 200	12 500	6 230	<b>7 336</b>
24-59 mois	500	2 740	2 639	5 300	8 800	7 433	<b>7 271</b>
5-17 ans	420	2 550	<b>2 827</b>	ND	ND	ND	ND
18-59 ans	120	650	<b>752</b>	ND	ND	ND	ND
60-64 ans	90	490	<b>429</b>	ND	ND	ND	ND
≥ 65 ans	50	350	<b>337</b>	ND	ND	ND	ND

\* Afin de tenir compte de toutes les infections respiratoires aiguës, basé sur Fowlkes et collab.(53).

Les taux utilisés dans le scénario de base de l'analyse économique sont **en gras**.

### Consultations à l'urgence

Les données disponibles pour les consultations à l'urgence attribuables à l'influenza sont limitées. De plus, la probabilité d'aller consulter à l'urgence peut être différente dans différents pays dépendamment de l'organisation des services de santé. Kwong et collab.(51) présentent les taux moyens annuels de consultation ambulatoire (*office visits*) et consultation aux urgences (*ED visits*) pour influenza et pneumonie au Canada par groupe d'âge et par province entre 1997 à 2004. Le ratio entre les consultations ambulatoires et les consultations à l'urgence par groupe d'âge présenté dans cette étude a été utilisé pour extrapoler les taux de consultation à l'urgence attribuables à l'influenza au Québec. Le taux global annuel de consultations ambulatoires et consultations aux urgences attribuables à l'influenza pour toute la population au Québec est estimé à 1,6 %.

### Consultations en fonction de la présence de maladies chroniques et complications

Il est rare que les données de taux populationnels attribuables à l'influenza en fonction de la présence de MC soient disponibles. Cependant, plusieurs articles ont quantifié le risque relatif de consultation médicale en fonction de la présence ou non de MC. Même si une certaine variabilité existe dépendamment de la région, de la saison, de l'âge ou de la méthodologie utilisée, la probabilité de consulter est environ 1,5 fois plus élevée pour une personne présentant une condition sous-jacente par rapport aux personnes en bonne santé(61,62). Ce multiplicateur de 1,5 a été utilisé pour calculer les taux de consultation ambulatoire et à l'urgence attribuables à l'influenza pour les personnes avec MC et en bonne santé, à partir du taux global par groupe d'âge estimé selon la méthode détaillée plus haut. La figure 2 présente l'estimation du nombre et des taux de consultations attribuables à l'influenza au Québec, par groupe d'âge, utilisée pour l'analyse économique.

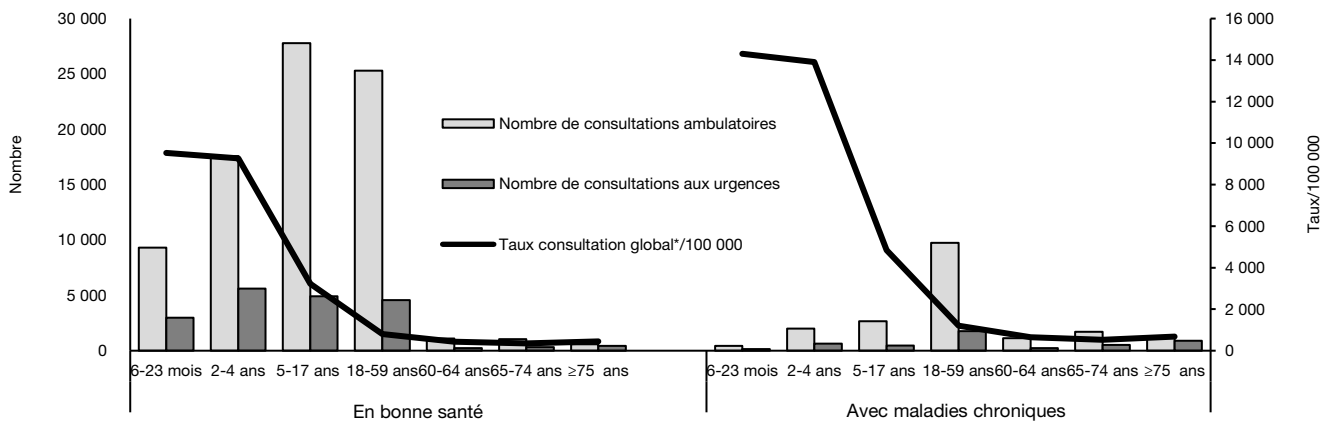


Selon la littérature, les complications les plus fréquentes associées à l'influenza sont les otites moyennes aiguës (OMA) (principalement chez les enfants), les infections des voies respiratoires inférieures (bronchites, pneumonies) ainsi que les infections des voies respiratoires supérieures (ex. sinusites)(63). On estime qu'entre 5 % et 29 % des patients vus en consultation externe et ayant eu une confirmation par laboratoire d'influenza présentent une complication de la maladie(63–68). Les jeunes enfants (< 2 ans) sont généralement les plus touchés (29 %)(66,69), de même que ceux présentant une MC (26 % chez les adultes)(67,70). Étant donné que les estimations des taux de consultations ambulatoires et à l'urgence attribuables à l'influenza incluent les consultations pour les complications à la suite d'une infection au virus de l'influenza, les complications n'ont pas été prises en compte dans l'analyse économique. L'analyse de sensibilité a tenu compte de la possibilité de l'augmentation des taux de consultations due entre autres aux complications.

#### 4.2.3 ESTIMATION DES CONSULTATIONS ATTRIBUABLES À L'INFLUENZA AU QUÉBEC POUR LES ANALYSES DE SENSIBILITÉ DE L'ANALYSE ÉCONOMIQUE

Afin de tenir compte de l'incertitude des estimations des consultations attribuables à l'influenza, une multiplication du taux de consultation allant de 0,2 à 3 fois le taux du scénario de base a été utilisée dans les analyses de sensibilité. Ces multiplicateurs correspondent aux intervalles de confiance le plus bas et le plus haut des taux de consultation rapportés dans la littérature pour les consultations attribuables à l'influenza, peu importe la méthode et le groupe d'âge.

**Figure 2** Nombre et taux de consultations attribuables à l'influenza au Québec, par groupe d'âge et présence de maladies chroniques



\* Le taux de consultation global inclut les consultations ambulatoires et les consultations aux urgences.

#### 4.2.4 MÉDICAMENTS UTILISÉS LORS DES CONSULTATIONS POUR L'INFLUENZA

Au Québec, les personnes sans régime privé d'assurance médicaments sont couvertes par le régime public, administré par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). On calcule qu'environ 36 % des Québécois, tout âge confondu, étaient assurés par le régime public en 2012.

Afin d'évaluer les dépenses du système de la santé reliées à l'utilisation des médicaments lors d'un épisode de consultation en externe pour l'influenza, des statistiques sur les médicaments prescrits au Québec ont été demandées à la RAMQ. La démarche pour l'estimation de l'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase (Oseltamivir ou Zanamivir), des antibiotiques ainsi que des pompes (bronchodilatateurs et corticostéroïdes en inhalation) pouvant tous être reliés au traitement des principales complications dues à l'influenza (otites moyennes aiguës, sinusites, bronchites, pneumonies) dans la population québécoise couverte par le régime public d'assurance médicaments peut être consultée à l'annexe 2.

On estime que parmi les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments consultant pour une infection due à l'influenza, 32 % ont reçu des antibiotiques (23 % pour les 0-4 ans, 10 % pour les 5-17 ans et 35 % pour les 18 ans et plus), 31 % ont reçu des pompes (10 % pour les 0-17 ans et 34 % pour les 18 ans et plus), et 9 % ont reçu des inhibiteurs de neuraminidase (< 0,5 % pour les 0-17 ans, 1 % pour les 18-59 ans, 6 % pour les 60-64 ans, 12 % pour les 65-74 ans et 32 % pour les 75 ans et plus).

### 4.3 Hospitalisations attribuables à l'influenza

---

#### 4.3.1 DONNÉES DE LA LITTÉRATURE ET DES PROGRAMMES DE SURVEILLANCE

Selon les données de littérature, les taux d'hospitalisations attribuables à l'influenza saisonnière estimés en utilisant des méthodes statistiques indirectes pour les enfants varient de 15-21/100 000 chez les 5-17 ans à 180/100 000 chez les 6-23 mois(32,49,71-73). Les études prospectives avec utilisation de tests de laboratoires font mention de taux moins élevés : de 3-19/100 000 chez les 5-17 ans à 30-110/100 000 chez les 6-23 mois(48,50,74-76). Les taux estimés à partir des données des réseaux de surveillance aux États-Unis varient entre 14 et 57/100 000 pour les enfants de < 18 ans(39), entre 20 et 31/100 000 pour les enfants de 0-4 ans, et entre 3 et 8/100 000 pour les enfants de 5-19 ans(38).

Selon les données de la littérature, les taux d'hospitalisations attribuables à l'influenza estimés en utilisant des méthodes statistiques indirectes pour les adultes varient entre 5 et 31/100 000 chez les adultes de < 65 ans, entre 63 et 340/100 000 chez ceux de 65 ans et plus et entre 202 et 559/100 000 chez les personnes âgées de 75 ans et plus(32,33,36,56,73,77-79). Un nombre limité d'études prospectives avec utilisation de tests de laboratoire chez les adultes présentent généralement des taux moins élevés : entre 3 et 23/100 000 chez les adultes de < 65 ans, entre 14 et 182/100 000 chez les adultes de 65 ans et plus(80), et entre 22 et 117/100 000 chez les adultes de 75 ans et plus(81). Les taux estimés à partir des données des réseaux de surveillance aux États-Unis varient entre 3 et 74/100 000 pour les adultes de < 65 ans, et entre 14 et 1 033/100 000 pour les adultes de 65 ans et plus(38,39).

Les hospitalisations, les admissions aux soins intensifs et les décès associés à l'influenza confirmés en laboratoire sont signalés chaque année par la majorité des provinces et territoires à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et sont disponibles sur le site du gouvernement du Canada pour chaque semaine durant les saisons de l'influenza(82). La Colombie-Britannique, le Québec et le

Nunavut ne signalent pas les hospitalisations attribuables à l'influenza à l'ASPC. Les critères de sélection des cas peuvent varier d'une province à l'autre. Depuis 2011, entre 736 et 1 508 hospitalisations attribuables à la grippe ont été rapportées annuellement chez les < 20 ans, et environ 4 500 chez les ≥ 20 ans. Peu d'hospitalisations ont été rapportées durant la saison 2011-2012 (n = 1 137), alors que la saison 2014-2015 a été la plus sévère des dernières années avec près de 7 000 hospitalisations signalées par les provinces uniquement chez les adultes. De ce nombre, 80 % étaient chez des personnes âgées de 65 ans et plus.

Depuis 2012, le réseau CIRN-SOS (Canadian Immunization Research Network, Serious Outcomes Surveillance Network, composé d'une quinzaine d'hôpitaux à travers 5 provinces) signale annuellement une moyenne d'environ 1 800 hospitalisations associées à la grippe et confirmées en laboratoire chez des adultes (≥ 16 ans). Pour les enfants, le réseau canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT, Canadian Immunization Monitoring Program, Active) incluant 12 hôpitaux pédiatriques canadiens a signalé annuellement une moyenne de 849 hospitalisations attribuables à l'influenza chez les < 16 ans depuis 2011-2012.

Le nombre d'hospitalisations signalées par les provinces et territoires, par le réseau CIRN-SOS et par le réseau IMPACT représente un échantillon de toutes les hospitalisations qui pourraient être associées à l'influenza chez les enfants et chez les adultes au Canada et il est difficile d'extrapoler ces données à toute la population.

Dans les déclarations annuelles sur la vaccination antigrippale, l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) présente des estimations du fardeau de l'influenza au Canada basées sur des méthodes statistiques indirectes utilisant des banques administratives et des données de circulation de l'influenza de Schanzer et collab.(35,36,79) qui permettent de faire des calculs extrapolés à toute la population canadienne. Selon ces calculs, la moyenne annuelle des hospitalisations attribuables à l'influenza au Canada est de 12 200(83).

#### **4.3.2 HOSPITALISATIONS ATTRIBUABLES À L'INFLUENZA À PARTIR DES DONNÉES QUÉBÉCOISES UTILISÉES POUR LE SCÉNARIO DE BASE DE L'ANALYSE ÉCONOMIQUE**

Une étude prospective avec prélèvements systématiques chez les patients présentant des symptômes respiratoires est menée depuis 2011-2012 dans 4 hôpitaux régionaux du Québec. Pour plus de détails, les rapports pour les saisons 2011-2012, 2012-2013, 2013-2014, 2014-2015 et 2015-2016 sur le site de l'INSPQ(24-28) et un article publié(84) peuvent être consultés. En bref, tous les patients présentant des symptômes respiratoires pendant la saison influenza dans les 4 hôpitaux participant à l'étude (représentant près de 10 % des cas hospitalisés pour diagnostics respiratoires de la province) avaient automatiquement un prélèvement nasal analysé par un TAAN en multiplex au Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ). Pour les patients ayant eu des prélèvements, mais non recrutés (manqués par les infirmières pour des raisons logistiques ou à cause de l'impossibilité de l'obtention d'un consentement (patients inaptes, confus, ou autres), les résultats des tests de laboratoire étaient disponibles seulement en format agrégé par groupe d'âge.

L'étude prospective a été menée pendant la période d'activité influenza intense définie comme celle où le seuil de 15 % de spécimens positifs pour influenza était atteint par les laboratoires hospitaliers du Québec participant à la surveillance provinciale (données du LSPQ). Les périodes du pic de la saison de l'influenza incluses dans le projet correspondaient à > 70 % des tests influenza positifs rapportés par les laboratoires sentinelles de la province pendant la période de circulation de l'influenza annuelle.

Afin d'estimer le fardeau d'hospitalisations attribuables à l'influenza au Québec, le nombre de patients positifs pour l'influenza dans les 4 hôpitaux de l'étude prospective a été, pour chaque groupe d'âge, extrapolé à tout le Québec en tenant compte des facteurs suivants :

- 1) La proportion de patients hospitalisés avec une infection influenza confirmée parmi les patients de l'étude par rapport au nombre de patients potentiellement manqués par l'étude. Cela a été estimé à partir de tous les patients admis avec un diagnostic respiratoire dans les hôpitaux participants pendant les périodes de l'étude, selon la banque administrative MED-ÉCHO (codes CIM-10 utilisés : J00 - J990).
- 2) La proportion des diagnostics respiratoires dans les 4 hôpitaux participants, par groupe d'âge, par rapport à la totalité des diagnostics respiratoires au Québec selon la banque administrative MED-ÉCHO (codes CIM-10 utilisés : J00 - J990).
- 3) La proportion des virus de l'influenza circulant pendant les périodes de l'étude par rapport à la totalité des virus influenza rapportés pendant toute l'année par les laboratoires sentinelles.

Cet exercice a permis d'estimer le nombre annuel total d'hospitalisations attribuables à l'influenza au Québec. Un exemple pour la saison 2012-2013 peut être consulté dans le rapport publié sur le site de l'INSPQ(45).

Il est à noter que les cinq années de l'étude prospective utilisées pour calculer des moyennes d'hospitalisations attribuables à l'influenza incluent 2 saisons grippales sévères avec prédominance du sous-type A(H3N2) : 2012-2013 et 2014-2015. La saison 2014-2015 a été en plus caractérisée par une efficacité vaccinale minimale à nulle au Canada et au Québec(85,86).

Le tableau 2 et la figure 3 présentent le nombre et le taux d'hospitalisations attribuables à l'influenza au Québec qui ont été utilisés dans le scénario de base de l'analyse économique.

**Tableau 2 Nombre et taux annuel moyen d'hospitalisations attribuables à l'influenza au Québec, extrapolés des données de l'étude prospective québécoise et des données du réseau IMPACT, selon le groupe d'âge et la présence ou non de maladies chroniques, entre 2011-2012 et 2015-2016**

Estimation	0-5 mois	6-23 mois			24-59 mois			5-17 ans			18-59 ans			60-64 ans			65-74 ans			≥ 75 ans			Total
		Avec MC	En BS	Total	Avec MC	En BS	Total	Avec MC	En BS	Total	Avec MC	En BS	Total	Avec MC	En BS	Total	Avec MC	En BS	Total	Avec MC	En BS	Total	
<b>Moyenne annuelle, étude prospective(24-28)</b>	<b>198</b>	36	<b>257</b>	293	69	<b>136</b>	205	48	<b>102</b>	150	667	196	863	282	46	328	867	97	964	2 666	347	3 012	6 013
<b>Moyenne annuelle, IMPACT</b>	154	<b>99</b>	132	231	<b>112</b>	122	235	<b>122</b>	73	196	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Final retenu</b>	<b>198</b>	<b>99</b>	<b>257</b>	<b>356</b>	<b>112</b>	<b>136</b>	<b>248</b>	<b>122</b>	<b>102</b>	<b>225</b>	<b>667</b>	<b>196</b>	<b>863</b>	<b>282</b>	<b>46</b>	<b>328</b>	<b>867</b>	<b>97</b>	<b>964</b>	<b>2 666</b>	<b>347</b>	<b>3 012</b>	<b>6 194</b>
<b>Taux/100 000</b>	451	2 492	200	269	597	54	92	189	10	21	64	5	18	132	15	62	205	25	118	850	155	561	76

MC = maladies chroniques; BS = en bonne santé; NA = non applicable.

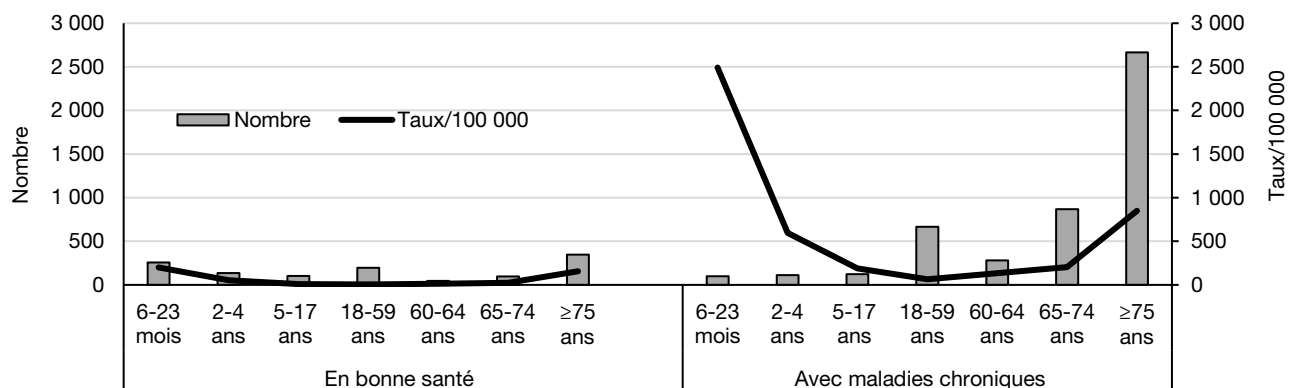
Estimations basées sur 4 ans (2012-13 à 2015-16) (enfants) ou 5 ans (2011-12 à 2015-16) (adultes).

Parmi les adultes, 915 provenaient des CHSLD.

**En gras**, chiffre retenu pour le scénario de base de l'analyse économique.

Note : Le total sur la ligne « Final retenu » peut ne pas correspondre au total de la colonne à cause de l'arrondissement. Le nombre d'hospitalisations présenté dans le tableau est estimé dans une population ayant reçu le vaccin antigrippal (voir couvertures vaccinales selon le groupe d'âge au point 3.2).

**Figure 3 Hospitalisations annuelles attribuables à l'influenza au Québec selon les groupes d'âge et la présence ou non de maladies chroniques, nombre et taux/100 000, entre 2011-2012 et 2015-2016**



Hospitalisations annuelles attribuables à l'influenza extrapolées de l'étude prospective avec confirmation virologique dans 4 hôpitaux de soins aigus du Québec pendant 5 saisons influenza (2011-2012 à 2015-2016), en tenant compte de tous les patients admis avec un diagnostic respiratoire dans le fichier MED-ÉCHO; pour les enfants avec maladies chroniques, les données du réseau IMPACT ont été extrapolées à tout le Québec.

Note : Le nombre et le taux d'hospitalisations présentés dans la figure sont estimés dans une population ayant reçu le vaccin antigrippal (voir couvertures vaccinales selon le groupe d'âge au point 3.2).

### Estimations des hospitalisations attribuables à l'influenza parmi les enfants

Étant donné que les 4 hôpitaux participant à l'étude prospective ne sont pas des hôpitaux pédiatriques, le nombre d'hospitalisations pour l'influenza, surtout parmi les enfants avec MC, aurait pu être sous-estimé. Afin de pallier ce problème, nous avons utilisé les données du réseau IMPACT pour les 5 dernières années (données fournies par Julie Bettinger). Le nombre annuel moyen d'hospitalisations pour influenza confirmée dans les trois hôpitaux pédiatriques du réseau IMPACT au Québec (CHU Sainte-Justine, Hôpital de Montréal pour enfants et CHUL), par groupe d'âge et présence ou non de MC, a été extrapolé à toute la province. L'extrapolation a été faite en tenant compte de la proportion d'hospitalisations pour codes respiratoires dans les hôpitaux du réseau IMPACT par groupe d'âge et présence ou non de MC, par rapport aux autres hôpitaux. Les données sont présentées au tableau 2.

On peut voir que les chiffres les plus élevés pour les enfants avec MC sont ceux obtenus à partir du réseau IMPACT, alors que pour les enfants en bonne santé, les chiffres les plus élevés sont ceux obtenus à partir de l'étude prospective. Les chiffres finaux retenus ont été les estimations pour les enfants avec MC à partir du réseau IMPACT, et les estimations pour les enfants en bonne santé à partir de l'étude prospective (tableau 2).

Plus de détails sur l'estimation des hospitalisations attribuables à l'influenza au Québec sont disponibles à l'annexe 3.

## Rôle du virus de l'influenza dans les hospitalisations non respiratoires

Plusieurs études ont été consacrées à la recherche de la démonstration du lien entre le virus de l'influenza et la survenue d'événements non respiratoires tels que les problèmes cardiaques ou vasculaires. Dans une étude basée sur une série de cas autocontrôlés (self-controlled case series study) sur plus de 22 000 patients identifiés dans des banques de données administratives, le risque d'un infarctus du myocarde dans les 3 premiers jours après une consultation pour une infection respiratoire aiguë (rapport de taux d'incidence) a été de 4,19 (IC à 95 %, 3,18-5,53)(87). Dans une étude cas-témoin de plus de 11 000 patients avec un infarctus du myocarde et plus de 9 000 patients avec un accident vasculaire cérébral (AVC) identifiés dans une banque de données de soins primaires et chez qui on a retracé la présence d'une infection respiratoire dans les 7 jours précédents, le rapport de cote ajusté en comparaison avec des témoins appariés a été de 2,10 (IC à 95 %, 1,38-3,21) pour un infarctus du myocarde et de 1,92 (IC à 95 %, 1,24-2,97) pour un AVC(88). Une méta-analyse des études cas-témoin suggère qu'une infection respiratoire (infection influenza confirmée, syndrome d'allure grippale ou infection respiratoire non spécifiée) pourrait doubler le risque d'un infarctus du myocarde(89). Étant donné l'utilisation des issues non spécifiques dans ces études, ces résultats ne permettent pas de départager le rôle spécifique du virus de l'influenza du rôle des autres virus respiratoires. Des études plus récentes se sont penchées sur l'estimation du rôle des autres virus dans les événements cardiovasculaires. Les auteurs d'une étude écologique en Angleterre ont estimé le lien entre la circulation de différents virus respiratoires et les hospitalisations pour un infarctus du myocarde ou un AVC chez les personnes de 45 ans et plus en utilisant une régression de Poisson multivariée ajustant pour les facteurs de l'environnement(90). Des associations significatives entre différents virus respiratoires (le métapneumovirus humain, le virus respiratoire syncytial (VRS), l'influenza, le rhinovirus, et l'adénovirus) et les hospitalisations pour l'infarctus du myocarde ou l'AVC hémorragique ont été détectées chez les personnes de 65 ans et plus. Les auteurs d'une publication décrivant les résultats d'une série de cas autocontrôlés identifiés à partir de banques administratives et effectuée en Ontario ont trouvé une association significative entre une infection par un virus respiratoire (influenza, VRS, et autres virus) et l'infarctus du myocarde, dans les 7 jours suivant la détection du virus(91). Étant donné que la recherche du virus de l'influenza se fait généralement beaucoup plus souvent que la recherche des autres virus respiratoires, il est plus facile de mettre en évidence le rôle de l'influenza par rapport à celui des autres virus. Des études additionnelles avec des prélèvements systématiques chez les patients à risque pour les événements cardiovasculaires sont nécessaires pour pouvoir mieux quantifier le rôle précis de l'influenza dans le déclenchement de ces événements en comparaison avec celui des autres virus respiratoires.

Une indication indirecte du rôle potentiel de l'influenza dans l'étiologie des événements cardiovasculaires pourrait être la démonstration de l'efficacité du vaccin contre la grippe à prévenir ces événements. Plusieurs revues systématiques et méta-analyses suggèrent que le vaccin contre la grippe pourrait protéger les patients contre des événements cardiovasculaires sévères tels que les hospitalisations et les décès(89,92–94). Les résultats parfois contradictoires de ces revues pourraient s'expliquer par les tailles réduites d'échantillons, le petit nombre d'événements, l'utilisation des issues non spécifiques (infections respiratoires ou syndromes d'allure grippale) ainsi que les différences méthodologiques. Une revue Cochrane publiée en 2015(95) conclut que les données probantes ne sont pas suffisantes à ce jour pour pouvoir affirmer que le vaccin contre la grippe joue un rôle dans la protection contre les maladies cardiovasculaires. Une revue systématique publiée en 2017(96) met en évidence des biais potentiels dans les études incluses dans les revues systématiques qui auraient pu aussi contribuer aux conclusions différentes observées. Les auteurs concluent que le manque de données de bonne qualité fait en sorte qu'il est difficile à ce jour de conclure si le lien entre l'influenza et les événements cardiovasculaires est réel. Des essais cliniques randomisés de bonne qualité avec des tailles d'échantillon suffisantes sont nécessaires, afin d'estimer l'EV du vaccin contre la grippe contre les événements cardiovasculaires. À notre

connaissance, au moins un essai clinique est en cours, avec les premiers résultats attendus en 2020(97).

Même si à ce jour les données existantes ne sont pas suffisantes, il est plausible que la vaccination contre l'influenza puisse être une stratégie efficace pour la réduction des événements cardiovasculaires. Cependant, le nombre de ces événements est probablement petit par rapport aux événements respiratoires, dans l'ensemble des événements associés à l'influenza. Dans une étude canadienne, les auteurs ont calculé le nombre d'hospitalisations attribuables à l'influenza parmi les patients hospitalisés avec différents diagnostics, en utilisant des méthodes statistiques indirectes appliquées à des banques administratives(36). Le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque associées à l'influenza ( $n = 273$ ) était 37 fois plus petit que le nombre d'hospitalisations pour un diagnostic respiratoire associées à l'influenza ( $n = 9\ 997$ ), correspondant à  $< 3\%$  du total d'hospitalisations associées à l'influenza parmi les patients de  $\geq 65$  ans. Parmi les patients de  $< 65$  ans, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque n'étaient pas associées à l'influenza. Des études prospectives qui ont recherché l'influenza chez les patients qui consultent avec des symptômes cardiovasculaires pendant les périodes de circulation du virus de l'influenza suggèrent que ces patients occupent une proportion d'environ  $10\%$  parmi tous les patients chez qui un virus de l'influenza est détecté(98,99). Plus de détails sur ces études peuvent être consultés à l'annexe 3.

#### **4.3.3 COMPARAISON DES ESTIMATIONS DES HOSPITALISATIONS ATTRIBUABLES À L'INFLUENZA AU QUÉBEC AVEC LES ESTIMATIONS DE L'AGENCE DE LA SANTÉ PUBLIQUE DU CANADA ET DE LA LITTÉRATURE**

À partir du nombre moyen annuel de 12 200 hospitalisations attribuables à l'influenza estimé en utilisant des méthodes statistiques indirectes pour tout le Canada(83), on devrait observer environ 3 050 hospitalisations au Québec. Notre estimation de 6 194 hospitalisations attribuables à l'influenza par année dans toute la population québécoise à partir de l'étude prospective est deux fois plus élevée. Il est possible que certaines hypothèses utilisées lors de l'extrapolation des données de l'étude prospective à tout le Québec soient exagérées, ou que ce nombre plus élevé soit le reflet de la sévérité des saisons grippales 2012-2013 et 2014-2015 incluses dans le calcul. Il est aussi à noter que les taux d'hospitalisations pour influenza estimés à partir des données de l'étude prospective se situent parmi les chiffres les plus élevés rapportés dans la littérature.

#### **4.3.4 ESTIMATION DES HOSPITALISATIONS ATTRIBUABLES À L'INFLUENZA AU QUÉBEC POUR LES ANALYSES DE SENSIBILITÉ DE L'ANALYSE ÉCONOMIQUE**

Afin de tenir compte de la possibilité d'avoir manqué des patients ne présentant pas des symptômes respiratoires, mais qui auraient pu être hospitalisés à la suite d'une infection à l'influenza dans l'étude prospective (tels que les patients hospitalisés pour des événements cardiovasculaires) et de l'incertitude de certaines des estimations, une multiplication du taux d'hospitalisations jusqu'à 3 fois le taux de base a été utilisée dans les analyses de sensibilité. Ce multiplicateur correspond à l'estimation la plus élevée rapportée dans la littérature pour les hospitalisations attribuables à l'influenza, peu importe la méthode et le groupe d'âge, ainsi que la différence entre des estimations de l'étude prospective et les estimations obtenues en appliquant des méthodes statistiques indirectes à la banque administrative des hospitalisations MED-ÉCHO pour certains groupes d'âge(45).



## 4.4 Décès attribuables à l'influenza

### 4.4.1 DONNÉES DE LA LITTÉRATURE ET DES PROGRAMMES DE SURVEILLANCE

#### Taux populationnels

Pour les enfants, l'utilisation de méthodes statistiques indirectes appliquées aux banques administratives a permis d'estimer des taux de décès attribuables à l'influenza de 0,3 à 0,6/100 000 parmi les enfants de < 6 mois(31); de 0,2 à 0,5/100 000 chez les 0-5 ans (31,100), et de 0,1 à 0,2 /100 000 chez les 5-17 ans(100). À notre connaissance, la seule étude avec confirmation par laboratoire, qui présente des taux populationnels par groupe d'âge parmi les enfants est celle de Bhat et collab.(101). Les auteurs présentent des données sur une seule saison sévère d'influenza (2003-2004) aux États-Unis. Dans cette étude, les taux attribuables à l'influenza sont de 0,88/100 000 chez les < 6 mois, de 0,77/100 000 chez les 6-23 mois, de 0,30/100 000 chez les 2-4 ans et de 0,11/100 000 chez les 5-17 ans(101). Les taux estimés à partir des données de réseaux de surveillance aux États-Unis varient entre 0,07 et 1,1/100 000 pour les enfants de < 18 ans(39).

Une étude récente publiée au début de l'année 2018 présente les taux populationnels de décès avec une influenza confirmée par laboratoire parmi les enfants de moins de 18 ans aux États-Unis(102). La déclaration des décès pédiatriques associés à l'influenza dans le réseau Influenza-Associated Pediatric Mortality Surveillance System est obligatoire aux États-Unis depuis 2004. Le nombre de décès rapportés dans ce réseau entre 2004-2005 et 2011-2012 (incluant la saison de l'influenza pandémique 2009-2010) a été répertorié dans une publication en 2013(103), mais elle ne présentait pas de taux populationnels. Le taux moyen annuel de décès associés à l'influenza pendant les 6 années (de 2010-2011 à 2015-2016) incluses dans la publication de 2018 est de 0,15 par 100 000 pour tous les enfants(102). Le taux diminue avec l'augmentation de l'âge (de 0,66 par 100 000 pour les < 6 mois à 0,33 par 100 000 pour les 6-23 mois et jusqu'à 0,1 par 100 000 pour les 13-17 ans). Les auteurs mentionnent que la moitié des enfants décédés avaient des MC, mais ne présentent pas de taux dans les populations d'enfants avec MC ou en bonne santé.

Pour les adultes, les taux présentés dans la littérature varient entre 0,2/100 000 et 0,8/100 000 chez les < 65 ans (31,36,37,79,100,104), entre 5,9/100 000 et 98,3 /100 000 chez les 65 ans et plus(31,36,37,51,77,79,100,105,106), et entre 47,5/100 000 et 119/100 000 chez les 75 ans et plus(100). Les taux estimés à partir des données de réseaux de surveillance aux États-Unis varient entre 0,6 et 1,7/100 000 pour les adultes de 18-64 ans, entre 8,6 et 54,6/100 000 pour les adultes de 65 ans et plus, et entre 1,6 et 8,9/100 000 pour toute la population(39).

Un groupe de travail de l'OMS a publié en décembre 2017 les estimations révisées des décès attribuables à l'influenza au niveau mondial à partir de plusieurs données de surveillance de l'influenza, des registres de décès et des résultats de modélisations statistiques sophistiquées(106). Le groupe estime qu'on observe chaque année entre 291 243 et 645 832 décès associés à l'influenza mondialement, pour un taux global de 4,0-8,8/100 000. Le taux annuel moyen estimé de décès associés à l'influenza est de 0,1 à 6,4 par 100 000 pour les < 65 ans; de 2,9 à 44,4 par 100 000 pour les 65 à 74 ans, et entre 17,9 et 223,5 par 100 000 pour les 75 ans et plus, avec des variations importantes selon les régions et les pays. Pour le Canada, il s'agit d'un taux médian de 0,4 par 100 000 (intervalle de crédibilité à 95 %, 0,1-0,6) pour les < 65 ans; de 6,1 par 100 000 (intervalle de crédibilité à 95 %, 1,7-10,5) pour les 65-74 ans, et de 44,5 par 100 000 (intervalle de crédibilité à 95 %, 19,0-70,3) pour les 75 ans et plus. Les auteurs de ce travail mentionnent le besoin de mieux comprendre la contribution des diagnostics non respiratoires aux décès attribuables à l'influenza.

Les taux populationnels sont traditionnellement présentés dans la littérature de façon agrégée, sans faire la distinction entre les personnes avec MC ou en bonne santé. Dans certains cas, si l'information sur la proportion de MC parmi les cas d'influenza et dans la population est disponible, des calculs des taux populationnels stratifiés peuvent être effectués. Ainsi, dans l'étude sur les décès associés à l'influenza parmi les enfants aux États-Unis(102), en assumant une cohorte annuelle d'environ 4 millions de naissances aux États-Unis, une proportion de 11 % de MC dans la population pédiatrique(107) et une présence de MC chez 50 % des enfants décédés avec la grippe, le taux de décès serait de 0,75 par 100 000 parmi les enfants avec MC et de 0,9 par million chez les enfants en bonne santé. Il est possible que les taux soient sous-estimés d'environ 2 fois dans ce réseau(103), et le taux réel serait alors d'environ 1,5 par 100 000 pour les enfants avec MC, et de < 2 par million pour les enfants en bonne santé.

### **Rôle du virus de l'influenza dans les décès parmi les patients avec diagnostics non respiratoires**

Les modélisations statistiques suggèrent que les décès parmi les patients avec diagnostics non respiratoires contribueraient de moins d'un tiers jusqu'à plus de la moitié de tous les décès attribuables à l'influenza(34,37,108–114). Des problèmes de santé tels que des maladies digestives, rénales et neurologiques, des conditions psychotiques, des chutes et des intoxications accidentelles ou d'autres accidents font partie des diagnostics pour lesquels une association statistiquement significative avec l'influenza a été détectée en utilisant ces modèles. Cependant, cela semble peu plausible. Un exercice fait à partir des banques de données québécoises a estimé à 31 % la proportion de décès à la suite des problèmes cardiovasculaires dans la totalité des décès associés à l'influenza incluant les diagnostics respiratoires et les diagnostics cardiovasculaires (voir plus de détails à l'annexe 4). L'interprétation de ces résultats est difficile étant donné plusieurs incertitudes et limites de ces modèles. Entre autres, si le modèle ne tient pas compte des autres virus respiratoires qui circulent en même temps que l'influenza ou d'autres facteurs environnementaux (tels que la température ou l'humidité) qui peuvent aussi contribuer aux décès cardiovasculaires, les estimations attribuables à l'influenza pourraient être trop élevées. Les modèles qui incluent, en plus des données sur la circulation du virus de l'influenza, les données sur la circulation des autres virus respiratoires ou d'autres facteurs environnementaux (tels que la température ou l'humidité), arrivent à attribuer à ces derniers facteurs un certain nombre de décès qui autrement auraient pu être attribués au virus de l'influenza(47,104,115,116). Un réseau européen (European monitoring of excess mortality for public health action(117), suit la mortalité en excès dans plusieurs pays européens en utilisant une approche standardisée et en produisant des rapports hebdomadaires et des publications périodiques(110). En plus des estimations attribuables à l'influenza, ce réseau rapporte les effets des variations de température sur la mortalité. Par exemple, dans un article publié en 2011 sur l'excès de mortalité attribuable à l'influenza et aux températures extrêmes au Danemark, Nielsen et collab. ont estimé à 2,24/100 000 le taux médian de décès attribuables aux périodes de froid extrême(109). Quand on tient compte de plusieurs facteurs qui peuvent potentiellement expliquer les événements liés à une infection influenza, le nombre d'issues attribuées à l'influenza par les modèles statistiques peut diminuer par rapport aux modèles où l'ajustement est limité à un moindre nombre de facteurs explicatifs. Une analyse préliminaire basée sur les données québécoises montre que le nombre de décès attribués à l'influenza par le modèle statistique diminue quand on tient compte de la circulation d'autres virus respiratoires et de la température ambiante.

### Proportion de décès parmi les patients hospitalisés pour l'influenza

Selon plusieurs sources de données, la proportion de décès parmi les patients hospitalisés pour l'influenza, tout âge compris, est de 1-4 %; elle est de 1-8 % pour les adultes et de 3-8 % pour les personnes âgées de 65 ans et plus(25-28,39,83,86,118-123). Dans un article récent visant à comparer l'efficacité de deux vaccins contre la grippe dans une population d'environ 3 millions de personnes de 65 ans et plus aux États-Unis, les données sur les hospitalisations confirmées par la détection d'un virus de l'influenza et les décès survenant dans un délai de 30 jours après un diagnostic de l'influenza (extractions des banques administratives) sont présentées pour 2 saisons influenza (2012-2013 et 2013-2014)(124). Pendant ces 2 saisons, un total de 6 040 hospitalisations confirmées par la détection d'un virus de l'influenza ont eu lieu et 245 décès sont survenus dans un délai de 30 jours après un diagnostic d'influenza. En divisant le nombre de décès (245) par le nombre d'hospitalisations positives pour l'influenza(6 040), on arrive à une létalité d'environ 4 % pour les 2 saisons. Les auteurs ne mentionnent pas si le virus de l'influenza était la cause des décès parmi les patients hospitalisés.

Selon des données de surveillance canadiennes (réseau IMPACT), la proportion de décès chez les enfants hospitalisés pour influenza entre 2011-2012 et 2015-2016 a varié entre 0 % (0/692) et 0,9 % (5/571)(125). Pour ce qui est des adultes hospitalisés pour influenza, selon les données du réseau CIRN-SOS pour la période entre 2012-2013 et 2015-2016, la proportion de décès a varié entre 4,8 % (55/1153) et 6,5 % (116/1798); pour les personnes âgées de 65 ans et plus, cette proportion a varié entre 5,9 % (34/575) et 8,1 % (99/1225)(125). On mentionne que la plupart de ces décès étaient observés parmi les patients avec MC, mais les détails ne sont pas disponibles pour le nombre de décès parmi les patients avec MC ou en bonne santé.

#### 4.4.2 DÉCÈS ATTRIBUABLES À L'INFLUENZA À PARTIR DES DONNÉES QUÉBÉCOISES UTILISÉES POUR LE SCÉNARIO DE BASE DE L'ANALYSE ÉCONOMIQUE

Aucun décès n'a été rapporté parmi les enfants participant à l'étude prospective québécoise au cours des 5 saisons. Cela n'est pas surprenant puisque les 4 hôpitaux participant à cette étude desservent une population d'environ 150 000 enfants et que le taux de décès attribuables à l'influenza chez les enfants rapporté dans la littérature est inférieur à 0,2/100 000. Au total, 2 décès ont été rapportés pour la même période dans les hôpitaux québécois participant au réseau IMPACT (1 enfant de 0-5 mois sans MC et un enfant de 6-23 mois avec MC) (données fournies par Julie Bettinger). Étant donné que le nombre de décès dus à l'influenza est faible chez les enfants, les taux de la littérature ont été utilisés pour l'analyse économique. Les mêmes taux ont été utilisés pour les enfants en bonne santé et ceux avec MC, car des données stratifiées pour la présence ou non de MC n'étaient pas disponibles au moment de la conduite de l'analyse.

Afin d'estimer le nombre de décès chez les adultes hospitalisés dans l'étude prospective, nous avons calculé la létalité parmi les patients enrôlés pour lesquels un virus de l'influenza a été détecté par groupe d'âge et selon la présence de MC. Par la suite, cette létalité a été appliquée au nombre provincial d'hospitalisations pour l'influenza tel qu'estimé au chapitre correspondant. De plus, pour tenir compte du manque de sensibilité du test de laboratoire chez les patients ayant consulté tardivement, nous avons appliqué le pourcentage de détection de l'influenza aux patients ayant consulté tardivement et qui étaient négatifs pour le virus de l'influenza ainsi que pour les autres virus respiratoires (tableau 3).

**Tableau 3** Tableau illustrant l'ajustement pour le manque de sensibilité du test de l'influenza dans l'étude prospective québécoise

Groupes d'âge	Nombre de patients avec SAG enrôlés dans l'étude prospective québécoise* pendant les pics de 4 saisons** grippales	Patients positifs pour l'influenza			Patients négatifs pour tous les virus respiratoires parmi les consultations > 8 jours après le début des symptômes			Nombre de décès parmi les consultations > 8 jours après le début des symptômes qui auraient pu être attribuables à l'influenza	Total de décès incluant les décès possiblement dus à l'influenza parmi les consultations > 8 jours
		Enrôlés, n	Décédés, n	Décès, %	Enrôlés, n	Décédés, n	Décès, %		
18-64 ans	483	275	1	0,4	75	2	2,7	1,1	2,1 (0,7 %)
65-74 ans	373	178	6	3,4	26	1	3,8	0,5	6,5 (3,6 %)
≥ 75 ans	953	473	29	6,1	76	10	13,2	5,0	34,0 (7,2 %)
Total	1 953	926	36	3,9	177	13	7,3	6,9	42,9 (4,6 %)

SAG : syndrome d'allure grippale.

\* Étude prospective menée dans 4 hôpitaux au Québec.

\*\* La saison 2013-2014 n'est pas incluse dans le calcul parce que les autres virus respiratoires n'ont pas été recherchés pendant cette saison.

Le nombre de décès attribuables à l'influenza ayant lieu parmi les patients non hospitalisés dans les hôpitaux de soins aigus a été estimé à partir des données sur les éclosions de grippe dans les CHSLD fournies par le MSSS pour 5 années (de 2011-2012 à 2015-2016). En ajustant pour les données non rapportées, on arrive à un total de 1 093 décès à la suite d'une infection à l'influenza, pour une moyenne de 219 par année parmi les résidents des CHSLD, dont 65 qui ont eu lieu dans les hôpitaux de soins aigus et 154 décès dans les CHSLD. Pour plus de détails, voir l'annexe 4.

Le tableau 4 présente le nombre annuel moyen de décès attribuables à l'influenza au Québec à partir de l'étude prospective et des données sur les éclosions de grippe dans les CHSLD.

Dans l'étude prospective, plus du tiers des décès observés parmi les patients hospitalisés avec prélèvement positif pour l'influenza ont été déclarés non attribuables à l'influenza. Dans deux publications du CNISP (*Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program*), un réseau de 54 hôpitaux tertiaires dans les 10 provinces, les résultats de la surveillance des cas âgés de 16 ans et plus hospitalisés avec influenza confirmée par laboratoire sont présentés(126,127). En dehors de la saison 2009 où a eu lieu la pandémie de H1N1, la proportion de décès attribuables à l'influenza (cause primaire ou contributive), parmi tous les patients décédés et pour lesquels une infection à l'influenza d'origine communautaire ou nosocomiale avait été confirmée, a varié entre 47 % (4,0 % de létalité attribuable/8,4 % de létalité totale pendant la période 2006-2009) et 67 % (4,5 % de létalité attribuable/6,7 % de létalité totale pendant la période 2010-2011)(127). Par ailleurs, l'influenza a été déclarée la cause primaire du décès dans seulement 19 % des cas décédés pour lesquels une infection influenza était confirmée (10 causes primaires/53 décès totaux pendant la période 2006-2009 et 14 causes primaires/74 décès totaux pendant la période 2010-2011)(127). De 2006 à 2012, parmi tous les cas de décès avec une infection influenza d'origine communautaire, la létalité attribuable à l'influenza était de 67 % (4,0 % attribuable/5,9 % totale); parmi les cas de décès avec une infection influenza d'origine nosocomiale, elle était de 70 % (8,1 %/ 11,6 %)(126). Par ailleurs, étant donné que ce réseau inclut seulement des hôpitaux tertiaires, il est possible que les patients les plus malades ayant un plus grand risque de complications et de décès soient testés, ayant comme conséquence la surestimation de la létalité attribuable à l'influenza.

Basé sur les résultats de l'étude prospective québécoise et les résultats du réseau CNISP, il a été décidé que, pour l'analyse économique, les deux tiers des décès parmi les patients hospitalisés pour l'influenza seraient attribués à l'influenza (tableau 4) puisque ce sont les décès où l'infection influenza a pu jouer un rôle et en conséquence ces décès auraient pu être prévenus par l'administration d'un vaccin.

**Tableau 4 Nombre et taux annuel de décès attribuables à l'influenza au Québec extrapolés des données de l'étude prospective québécoise et des données de déclarations sur les éclosions de grippe dans les CHSLD selon le groupe d'âge et la présence ou non de maladies chroniques, entre 2011-2012 et 2015-2016\***

	0-5 mois	6-23 mois		24-59 mois		5-17 ans		18-59 ans		60-64 ans		65-74 ans		75 ans plus		Dans les CHSLD	Total
		Avec MC	En BS	Avec MC	En BS	Avec MC	En BS	Avec MC	En BS	Avec MC	En BS	Avec MC	En BS	Avec MC	En BS		
<b>N<sup>bre</sup> de décès estimés parmi les patients avec influenza</b>	0,39	0,03	0,99	0,06	0,75	0,07	1,11	5,0	1,5	2,1	0,3	31,6	3,5	191,4	24,9	153,6	417
<b>Taux/100 000</b>	0,88	0,77		0,30		0,11		0,14		0,47		4,3		40,3		384	5,2
<b>N<sup>bre</sup> de décès attribuables<sup>1</sup> à l'influenza</b>	0,39	0,03	0,99	0,06	0,75	0,07	1,11	5,0	1,5	2,1	0,3	21,0	2,3	127,6	16,6	102 <sup>2</sup>	282

MC : maladies chroniques; BS : bonne santé.

<sup>1</sup> Cause primaire ou contributive.

<sup>2</sup> L'information sur la proportion de décès attribuables à l'influenza parmi les patients qui sont décédés dans les CHSLD n'étant pas disponible, la proportion de 2/3 a été appliquée correspondant à celle estimée dans les hôpitaux de soins aigus.

Notes : Le total de décès peut ne pas correspondre au total de la ligne à cause de l'arrondissement. Le nombre de décès présenté dans le tableau est estimé dans la population ayant reçu le vaccin antigrippal (voir couvertures vaccinales selon le groupe d'âge au point 3.2).

\* Le nombre de décès chez les enfants est estimé à partir de la littérature en utilisant les mêmes taux pour les enfants en bonne santé et ceux avec MC (voir texte).

#### **4.4.3 COMPARAISON DES ESTIMATIONS DES DÉCÈS ATTRIBUABLES À L'INFLUENZA AU QUÉBEC AVEC LES ESTIMATIONS DE L'AGENCE DE LA SANTÉ PUBLIQUE DU CANADA ET DE LA LITTÉRATURE**

Notre taux global pour toute la population (5,2/100 000) est 2 fois plus faible que le taux de 11,3/100 000 de Schanzer et collab.(37) utilisé par l'ASPC. Le taux de 11,3 a été estimé en utilisant l'issue décès toute cause sur la période de 1992 à 2009, dans une population avec des couvertures vaccinales plus basses que celles observées récemment, et avec un niveau de soins plus bas par rapport aux progrès des dernières années. Il est aussi important de tenir compte du fait que les modèles utilisant des issues non spécifiques telles que les décès toutes causes sont particulièrement sensibles au manque d'ajustement pour d'autres causes pouvant jouer un rôle dans les décès. Par exemple, on peut voir dans la publication de Schanzer et collab. que dans le modèle sans ajustement pour le VRS, le nombre de décès attribués à l'influenza est plus grand par rapport au modèle où on tient compte du VRS(37); les auteurs mentionnent aussi que le modèle sans inclusion de la saisonnalité double le nombre de décès attribué à l'influenza par rapport au modèle incluant la saisonnalité. Les auteurs ont tenu compte de la saisonnalité et de la circulation du VRS, mais ils n'ont pas tenu compte des autres virus respiratoires et des facteurs environnementaux. De plus, ils mentionnent que des changements dans la codification dus au passage de la CIM9 à la CIM10 ont eu comme résultat le doublement de la proportion des décès dus aux causes non respiratoires qui ont été attribués à l'influenza par le modèle (de 23 % à 49 %). Ainsi, on pourrait conclure à une surestimation du nombre de décès dans cette publication, principalement expliquée par 1) la période historique sur laquelle cette étude a été faite, et 2) les incertitudes liées à la modélisation. Il est difficile de quantifier cette surestimation.

Les taux de décès associés à l'influenza que nous avons estimés dans les différentes strates d'âge correspondent aux taux publiés dans la littérature et se situent dans la fourchette des estimations publiées dans la dernière révision du groupe de travail de l'OMS pour le Canada(106).

#### **4.4.4 ESTIMATION DES DÉCÈS ATTRIBUABLES À L'INFLUENZA AU QUÉBEC POUR LES ANALYSES DE SENSIBILITÉ DE L'ANALYSE ÉCONOMIQUE**

Afin d'estimer la limite supérieure du nombre de décès parmi les patients avec influenza au Québec, une modélisation statistique indirecte selon la méthode utilisée par l'Agence de la santé publique du Canada (Schanzer et collab(36,37,79)) a été appliquée aux données du fichier des décès au Québec (en utilisant les codes diagnostiques respiratoires en toute position) et aux données de circulation de l'influenza au Québec (de 2000-2001 à 2014-2015). Le modèle a tenu compte de la saisonnalité et de la circulation du VRS. Les autres virus respiratoires n'ont pas été inclus dans le modèle étant donné que les données de surveillance pour ces autres virus n'étaient pas disponibles pour toute la période examinée.

Pour les 5 saisons utilisées dans l'estimation du fardeau de l'influenza au Québec, les modèles statistiques ont associé à l'influenza un nombre de décès annuels au Québec, tout âge compris, entre 649 (saison 2011-2012) et 2 513 (saison 2014-2015, limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % = 2 760). L'estimation du nombre de décès associés à l'influenza pour tout le Québec à partir de l'étude prospective pour 2014-2015 est de 1 000 décès. Tel que mentionné plus tôt, ces modèles statistiques surestiment vraisemblablement les décès attribuables à l'influenza. Afin de tenir compte de la possibilité d'un nombre plus élevé de décès et de l'incertitude des méthodes utilisées, dans les analyses de sensibilité, nous avons multiplié les paramètres utilisés dans le scénario de base par un facteur de 2,8 (2 760, limite supérieure de l'IC à 95 % de l'estimation du modèle statistique pour 2014-2105 divisé par 1 000, l'estimation de l'étude prospective pour 2014-2105). Tel que mentionné plus haut (point 4.4.1), l'excès de décès attribuables à l'influenza, en incluant les patients hospitalisés pour un événement cardiovasculaire, par rapport au nombre de décès estimés pour les patients hospitalisés avec un diagnostic respiratoire a été estimé au Québec à moins d'un tiers (voir aussi annexe 4); cet excès est plus petit que le multiplicateur de 2,8 (280 %) décrit plus haut. Nous avons cependant encore élargi la possibilité de l'augmentation du nombre de décès en utilisant un facteur multiplicateur de 3 pour la limite supérieure de l'estimation des décès attribuables à l'influenza dans les analyses de sensibilité.



## 5 Efficacité du vaccin contre la grippe

### 5.1 Revue de la littérature

Les valeurs de l'efficacité vaccinale (EV) contre la grippe ont été revues à la baisse au cours des dernières années à la suite de l'amélioration de la méthodologie d'estimation et de l'utilisation de plus en plus fréquente de la confirmation de l'influenza en laboratoire avec des tests sensibles. Le développement du devis test-négatif(128) a aussi contribué à son application de plus en plus large à travers le monde. On se rend ainsi compte d'une grande variabilité de l'EV selon la saison, la circulation de sous-types et souches spécifiques de l'influenza, l'âge, le type de vaccin, la fréquence de l'administration du vaccin, etc.

Une des premières méta-analyses de 31 études (17 essais randomisés et 14 études observationnelles) basées sur la détection de l'influenza par culture ou par TAAN publiée en 2012 a conclu à une efficacité agrégée de 59 % pour le vaccin trivalent inactivé chez les adultes de 18-64 ans(129). Aucune étude de bonne qualité n'a été identifiée par les auteurs pour les enfants de 2-17 ans ou pour les personnes de 65 ans et plus pour le vaccin trivalent inactivé. Le vaccin vivant atténué a été efficace dans 9 des 12 saisons chez les enfants de 6 mois à 7 ans, pour une efficacité globale de 75 %; aucune étude de bonne qualité n'a été identifiée chez les enfants de 8-17 ans. Le vaccin vivant atténué n'a pas été efficace contre la souche A(H1N1)pdm09 chez les enfants de 2-17 ans aux États-Unis en 2013-2014 et en 2015-2016, et contre l'influenza B en 2015-2016, alors que le vaccin inactivé pendant les mêmes périodes et pour les mêmes souches démontrait une EV de > 60 %(130–132). À la suite de ces données, l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) aux États-Unis n'a pas recommandé l'utilisation du vaccin vivant atténué pour la saison 2016-2017(133) et la saison 2017-2018(134). Le vaccin vivant atténué continue à être utilisé en Finlande et au Royaume-Uni étant donné la constatation d'une EV > 40 % dans des études observationnelles dans ces 2 pays(135,136). Les raisons de ces différences ne sont pas encore connues.

Dans une méta-analyse plus récente basée sur 35 études répertoriées jusqu'en juillet 2014 (15 pays, 9 saisons grippales) utilisant un devis test-négatif, on a calculé, chez les personnes âgées de  $\geq 60$  ans, une EV contre les consultations dues à l'influenza (incluant tous les types et les sous-types) pendant les épidémies saisonnières de grippe de 52 % (IC à 95 %, 41 % à 61 %) pendant les saisons avec un bon appariement des souches et de 36 % (IC à 95 %, 22 % à 48 %) pendant les saisons avec un mauvais appariement(137). Ces études ont été faites chez les personnes âgées de  $\geq 60$  ans généralement en bonne santé vivant dans la communauté, qui ne sont pas nécessairement représentatives de toute la population de personnes âgées. Dans une réanalyse récente des données individuelles, toujours chez les personnes âgées de  $\geq 60$  ans, basées sur environ la moitié des sources utilisées dans la première méta-analyse, Darvishian et collab.(138) ont calculé une EV de 44 % (IC à 95 %, 23 % à 60 %) pendant les saisons avec un bon appariement des souches et une EV de 20 % (IC à 95 %, 3 % à 34 %) pendant les saisons avec appariement suboptimal.

L'EV pourrait être plus basse chez les personnes plus âgées : dans la méta-analyse de Darvishian et collab.(138), elle était de 33 % chez les 60-74 ans, mais de 16 % chez les 75 ans et plus. Dans une étude multicentrique européenne conduite pendant la saison 2016-2017 et incluant 27 hôpitaux dans 10 pays (le réseau *Integrated Monitoring of Vaccines in Europe-Plus* [I-MOVE+]), l'EV contre la souche A(H3N2) était de 25 % chez les 65-79 ans et de 13 % chez les 80 ans et plus(139).

Depuis 2004, le Réseau canadien de surveillance dans les unités de médecine familiale (SPSN, Canadian Sentinel Practitioner Surveillance Network) publie à chaque année des estimations de l'efficacité vaccinale à prévenir les consultations ambulatoires dues au virus de l'influenza. Selon ce réseau, l'EV globale (tout sous-type et tout âge compris) contre l'influenza a varié entre 37 % et 68 % de 2004-2005 à 2016-2017, en excluant la saison de la grippe pandémique (2009-2010) et la saison 2014-2015(140), voir aussi l'annexe 5. L'efficacité vaccinale a été exceptionnellement basse, 9 % (IC à 95 %, -14 % à 27 %), en 2014-2015(81) et annexe 5). Il est à noter que même si les patients de tous les âges sont admissibles dans le réseau SPSN, il y a peu de patients âgés qui participent et en général, ce sont des patients en meilleure santé que ceux qui sont hospitalisés. Les estimations rapportées de l'EV parmi les patients adultes hospitalisés dans le réseau CIRN-SOS ont été généralement plus basses que celles du réseau SPSN, mais elles ne sont pas disponibles pour toutes les saisons. Par exemple, pendant la saison 2014-2015, l'EV contre les hospitalisations avec un virus de l'influenza (tout type/sous-type) dans le réseau CIRN-SOS a été de -17 % (IC à 95 %, -49 % à 8 %) parmi tous les patients adultes, et de -25 % (IC à 95 %, -65 % à 5 %) parmi les personnes de  $\geq 65$  ans.

La saison 2014-2015 a été marquée par la prédominance du sous-type A(H3N2) qui est responsable de la majorité des hospitalisations et des décès dus à l'influenza(31,32). Dans le réseau SPSN, l'EV contre la souche H3N2 a été de -17 % (IC à 95 %, -49 % à 8 %); dans le réseau CIRN-SOS, elle a été de -22 % (IC à 95 %, -67 % à -11 %) pour tous les adultes et de -33 % (IC à 95 %, -104 % à 13 %) pour les personnes de  $\geq 65$  ans(85,141). Au Québec, l'EV contre la souche H3N2 parmi les patients hospitalisés de  $\geq 65$  ans a été de -33 % (IC à 95 %, -104 % à 13 %)(86).

La dérive antigénique (mutations génétiques) importante de la grande majorité des virus de l'influenza de sous-type A(H3N2) circulant pendant la saison 2014-2015 au Canada a eu comme conséquence la diminution de l'efficacité du vaccin(85,141). Aux États-Unis, où 68 % des souches isolées avaient subi une dérive antigénique, l'EV contre les consultations et les hospitalisations dues à l'influenza A(H3N2) a été estimée globalement à 23 %; chez les personnes âgées de  $\geq 50$  ans, elle était de 14 %(142).

Même en dehors des situations exceptionnelles comme celle de la saison 2014-2015, l'efficacité vaccinale contre la souche A(H3N2) est moindre par rapport aux autres souches. Selon une méta-analyse récente de 56 études publiées entre 2004 et 2015 utilisant le devis test-négatif et une confirmation de l'influenza par un TAAN, l'EV moyenne contre l'influenza A(H3N2) était de 33 %, contre l'influenza A(H1N1) de 61 %, et contre l'influenza B de 54 %(143). Selon les groupes d'âge, l'EV contre l'influenza A(H3N2), l'influenza A(H1N1) et l'influenza B était chez les enfants (< 20 ans) de respectivement 43 %, 69 % et 56 %; chez les adultes de 20-64 ans de respectivement 35 %, 73 % et 54 %, et chez les personnes âgées de 60 ans et plus de respectivement 24 %, 62 % et 63 %.

Une méta-analyse publiée en novembre 2017 présente une EV agrégée pour la période 2010-2011 à 2014-2015 (incluant 4 des 5 saisons utilisées pour l'analyse économique) de 41 % chez les 18-64 ans et 37 % chez les 65 ans et plus. Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, l'EV contre l'influenza A(H3N2) était de 43 % pendant les saisons avec un bon appariement des souches, alors que l'EV était de 14 % quand des mutations génétiques étaient observées au niveau des souches circulantes(144).

Une mise à jour des données récentes sur les vaccins contre l'influenza chez les enfants et les adultes en bonne santé, publiée par le groupe Cochrane en février 2018, conclut qu'il y a très peu de données de bonne qualité sur l'EV contre les conséquences les plus sévères de l'influenza telles que les hospitalisations ou les décès dans ces groupes, ainsi que sur l'EV chez les enfants de moins de 2 ans(145,146). Dans une mise à jour pour les personnes âgées de 65 ans et plus, les auteurs concluent que les données disponibles à ce jour sur l'EV contre les complications dues à l'influenza sont de faible qualité, insuffisantes ou anciennes, et ne fournissent pas d'orientations claires en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité des vaccins contre la grippe dans ce groupe d'âge(147).

## 5.2 Efficacité vaccinale utilisée pour l'analyse économique

---

Étant donné que le scénario de base de l'analyse économique est basé sur la situation au Québec (fardeau de la maladie et EV) pendant les saisons 2011-2012 à 2015-2016, une EV de 40 % a été retenue par les membres du CIQ. Un scénario de base alternatif avec une EV à 60 % a été examiné lors d'une étape intermédiaire. Dans les analyses de sensibilité, des variations de l'EV allant de 10 % à 90 % ont été explorées.

### **Efficacité indirecte du vaccin contre la grippe chez les enfants de 0-5 mois**

Plusieurs publications présentent des données quant au fait que la vaccination contre l'influenza pendant la grossesse protège les mères et les nouveau-nés(119,148,149). L'impact indirect maximal de la vaccination des femmes enceintes sur la protection contre la grippe chez les enfants de 0-5 mois pendant les mois de circulation de l'influenza au Québec a été estimé à moins de 4-6 % (voir détails à l'annexe 5). Il a été décidé de ne pas en tenir compte dans l'analyse économique, car l'impact de cette efficacité indirecte est considéré négligeable. Une analyse de sensibilité incorporant cet effet a montré un impact minimal sur le coût-efficacité du programme.



## 6 Évaluation économique

### 6.1 Méthode

L'évaluation économique du programme de vaccination contre l'influenza a été effectuée en comparant son coût et ses bénéfices à un scénario d'absence de programme de vaccination contre l'influenza.

Un modèle statique a été appliqué aux groupes d'âge suivants : 6-23 mois, 2-4 ans, 5-17 ans, 18-59 ans, 60-64 ans, 65-74 ans et  $\geq 75$  ans. Pour chacun des groupes d'âge, une stratification selon la présence ou l'absence de MC a de plus été appliquée. Le scénario incluant les hospitalisations et les décès attribuables à l'influenza correspondant aux objectifs du PIIQ a été initialement considéré dans l'analyse économique. Les membres du CIQ ont jugé nécessaire d'évaluer aussi les consultations ambulatoires et aux urgences, afin de pouvoir prendre des décisions plus éclairées. Ainsi, les issues de santé analysées sont les décès, les hospitalisations dans les hôpitaux de soins aigus et les consultations (ambulatoires et aux urgences) associées à l'influenza. Afin de tenir compte des décès qui surviennent à l'extérieur des hôpitaux de soins aigus, les décès associés à l'influenza chez les résidents des CHSLD ont été ajoutés aux décès des patients hospitalisés pour influenza.

Afin de quantifier non seulement le nombre de vies épargnées, mais aussi les changements dans la qualité de vie du patient apportés par l'application du programme, les années de vie pondérées par la qualité de vie (terme français recommandé par l'Office québécois de la langue française pour le terme anglais QALY [« quality-adjusted life-year »]) ont été estimées pour chacun des scénarios. Les QALY sont mesurées en ajustant la durée de vie obtenue par le résultat de santé à l'aide des scores d'utilité (préférence ou acceptabilité) des états de santé correspondants sur une échelle allant de 0 (mort) à 1 (santé parfaite). Une année de vie en parfaite santé compte pour 1 et une année de vie en moins bonne santé compte pour une fraction d'année ( $< 1$ ).

Ainsi, pour évaluer le programme en comparant les coûts et les effets, les résultats sont présentés sous forme d'un ratio qui en fait est un indice de rentabilité (ou retour sur investissement). Ce ratio est le produit d'effets multiples, ramenés à une seule dimension nommée en anglais ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*). Dans notre analyse, le ratio est égal à la différence de coûts des stratégies A (scénario actuel de vaccination) et B (absence de vaccination), divisé par la différence dans les années de vie pondérées par la qualité de vie obtenues avec ces 2 stratégies. Ainsi, le ICER est exprimé en \$/QALY gagnées (sauvées).

L'analyse a été effectuée dans une perspective du système de santé. L'effet temporel du vaccin a été assumé à 1 an; un taux d'actualisation de 3 % par an dans le scénario de base a été appliqué à l'espérance de vie à la naissance et les QALY. L'espérance de vie et l'espérance de vie ajustée en fonction de l'état de santé (EVAS) ont été calculées à partir des tables de mortalité actuarielle (voir annexe 6.1A). Étant donné plusieurs problèmes d'estimation de l'espérance de vie par l'approche période (ou par la table de mortalité actuarielle) dans des sous-populations/sous-groupes avec une maladie chronique, tel que l'impossibilité de tenir compte du fait que l'excès de mortalité associé à la maladie chronique puisse varier en fonction de l'âge au diagnostic et du temps écoulé depuis le diagnostic(150,151), les mêmes valeurs d'espérance de vie et d'EVAS ont été appliquées à toute la population, sans égard à la présence de maladies chroniques. L'immunité de groupe n'a pas été prise en compte. Les coûts de gestion du programme de vaccination et des projets spéciaux de vaccination contre l'influenza du MSSS n'ont pas été considérés, mais les coûts pour l'administration des vaccins ont été inclus. L'inflation selon l'indice des prix à la consommation pour les soins de

santé et soins personnels de 2015 du gouvernement du Canada a été utilisée dans l'estimation des coûts. Tous les coûts sont rapportés en devise canadienne de 2015.

Afin d'estimer l'effet théorique maximal qu'on pourrait atteindre avec le programme de vaccination, la stratégie actuelle a aussi été comparée à un 3<sup>e</sup> scénario où on vaccinerait toute la population (couverture vaccinale = 100 %).

Plusieurs scénarios de base ont été explorés. Les paramètres utilisés avec les sources correspondantes et les dates de discussion et d'approbation par les membres du CIQ sont présentés à l'annexe 6. La plupart des paramètres viennent des sources québécoises. Les couvertures vaccinales et le fardeau de la maladie par groupe d'âge et présence ou absence de maladie chronique, l'efficacité vaccinale et les coûts du système de santé sont basés sur les données mesurées au Québec pendant les 5 dernières années (2011-2012 à 2015-2016). Quand les paramètres locaux n'étaient pas disponibles, des estimations provenant de la littérature ont été retenues. Des détails sur les approches utilisées pour l'estimation de la couverture vaccinale, du fardeau de la maladie attribuable à l'influenza (consultations, hospitalisations et décès) et de l'EV sont présentés aux chapitres 3, 4, et 5.

Les issues de santé et les coûts dans les scénarios théoriques 1) d'absence de vaccination et 2) de vaccination de toute la population ont été dérivés de la situation actuelle (saisons 2011-2012 à 2015-2016), en tenant compte du fardeau de la maladie, des couvertures vaccinales et de l'EV observés au Québec.

Des **analyses de sensibilité déterministes** ont été effectuées, afin d'estimer l'impact des paramètres les plus déterminants. L'étendue de variation de ces paramètres est basée sur les valeurs extrêmes observées lors de certaines saisons de l'influenza, ainsi que les limites inférieures et supérieures des intervalles de confiance des estimations des paramètres au Québec ou rapportées dans la littérature. Une analyse univariée a été effectuée, afin d'examiner l'effet des variations d'un seul paramètre sur le ICER (\$/QALY) du programme. Une analyse de sensibilité probabilistique a aussi été effectuée, afin de tenir compte de l'effet conjoint de multiples variations des paramètres. Une distribution triangulaire a été assignée à chaque paramètre examiné et l'analyse de sensibilité probabilistique a été entreprise grâce à 5 000 itérations du modèle.

Afin d'explorer différentes options de la valeur du seuil de la disposition à payer (*willingness to pay*), les guides d'évaluations économique de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé(152,153), les pratiques d'évaluations économiques au Canada(154), les recommandations de l'OMS(155) ainsi que les recommandations utilisées dans d'autres pays (Royaume-Uni(156) et États-Unis(106,107)) ont été consultés. Les seuils suivants ont été utilisés :1) 45 000 \$ (correspondant au produit intérieur brut par habitant au Canada en 2015); 2) 100 000 \$ (multiple de 2 du PIB); 3) 135 000 \$ (multiple de 3 du PIB). Le seuil finalement retenu par les membres du CIQ est celui de 45 000 \$.

Les résultats détaillés des paramètres à inclure dans l'analyse économique et des différents scénarios de base examinés, des analyses de sensibilité et des analyses probabilistiques ont été présentés et discutés lors des réunions du CIQ en présence de juin 2016, septembre 2016 décembre 2016, mars 2017 et juin 2017, ainsi qu'en conférence téléphonique en octobre 2016, avril 2017 et mai 2017.

Le scénario de base final retenu est celui incluant les consultations et les hospitalisations, l'efficacité vaccinale de 40 % et le seuil de la disposition à payer de 45 000 \$. Les paramètres utilisés dans le scénario de base peuvent être consultés aux Annexes 6.1A et 6.1B.

## 6.2 Résultats

### 6.2.1 SCÉNARIO DE BASE

#### Toute la population

Le tableau 5 présente les estimations des issues annuelles de santé reliées à l'influenza au Québec et des coûts associés au programme de vaccination et à la maladie. Les situations présentées sont la situation actuelle, un scénario en absence de vaccination (couverture vaccinale 0 %), et un scénario théorique où on vaccinerait toute la population (couverture vaccinale 100 %).

Le fardeau annuel de la maladie associée à l'influenza au Québec est présentement estimé à environ 135 000 cas, dont 6 194 hospitalisations et 282 décès attribuables à l'influenza (Tableau 5). Par rapport à l'absence de vaccination, avec le programme actuel, on prévient plus de 11 000 cas (dont 1 711 hospitalisations) et on épargne 116 vies. On perd 2 647 QALY dus à l'influenza dans la situation actuelle, la plupart étant dus aux décès (1 414 dus aux décès, 1 016 dus aux consultations et 216 dus aux hospitalisations). Par rapport à l'absence de vaccination, on gagne 596 QALY (459 dus aux décès, 73 dus aux consultations et 63 dus aux hospitalisations). Le coût annuel moyen estimé de la maladie pour le système de santé au Québec dans la totalité de la population québécoise est de ≈54 M\$, dont la majorité (≈42 M\$) est associée aux hospitalisations, et environ 1/5 (≈11 M\$) est associé aux consultations (ambulatoires et aux urgences, incluant le coût des médicaments couverts par le régime public d'assurance maladie). Les coûts associés aux hospitalisations sont plus élevés que ceux associés aux consultations et même si on observe beaucoup plus de consultations que d'hospitalisations, ce sont les hospitalisations qui ont un impact plus important sur la rentabilité du programme.

Le coût annuel moyen estimé du programme de vaccination est de ≈39 M\$, dont le tiers (≈12 M\$) est alloué à l'achat des vaccins et les deux tiers (≈27 M\$) à l'administration.

Le coût annuel total du programme et de la maladie pour le système de santé est estimé à ≈93 M\$. Par rapport à l'absence de programme, le coût total est de ≈26 M\$ plus élevé (≈39 M\$ de plus pour le programme et ≈13 M\$ de moins pour la maladie) (tableau 5).

Dans le scénario de base par rapport à l'absence d'un programme de vaccination, le ICER est de 42 938 \$/QALY, ce qui est en dessous du seuil de 45 000 \$. À ce seuil, on peut donc conclure que le programme est globalement coût-efficace.

Dans la situation théorique de vaccination de toute la population (CV = 100 %), on préviendrait un total de 45 974 cas, dont la grande majorité représente des consultations (44 603 consultations, 1 372 hospitalisations et 74 décès); le gain en QALY serait de 706 de plus que dans la situation actuelle (tableau 5). Dans cette situation, le coût du programme serait de ≈171 M\$ (4 fois plus élevé que la situation actuelle), alors que la maladie coûterait ≈13 M\$ de moins (25 % moins) que la situation actuelle. Assumant un seuil de 45 000 \$, le programme ne serait plus coût-efficace dans ces conditions : le ICER pour le scénario de vaccination de toute la population par rapport à la situation actuelle est de 168 368 \$/QALY.

**Tableau 5 Issues annuelles de santé reliées à l'influenza au Québec et coûts associés au programme de vaccination et à la maladie, situation actuelle (2011-2012 à 2015-2016), scénario en absence de vaccination (CV = 0 %), et scénario où on vaccinerait toute la population (CV = 100 %)**

Issues et coûts	Situation actuelle <sup>1</sup>	Scénario CV = 0 <sup>2</sup>	Différence avec situation actuelle	Scénario CV 100 % <sup>2</sup>	Différence avec situation actuelle
<b>Issues de santé</b>					
Nombre total cas (consultations + hospitalisations)	134 736	146 126	11 389	88 762	-45 974
Consultations	128 542	138 220	9 678	83 939	-44 603
Hospitalisations	6 194	7 905	1 711	4 822	-1 372
Décès <sup>3</sup>	282	398	116	209	-74
<b>QALY perdues, total</b>	<b>2 647</b>	<b>3 243</b>	<b>596</b>	<b>1 941</b>	<b>-706</b>
QALY décès	1 414	1 873	459	1 109	-305
QALY hospitalisations	216	280	63	170	-46
QALY consultations	1 016	1 090	73	662	-355
<b>Coûts</b>					
<b>Coûts, total (programme + maladie)</b>	<b>92 622 772 \$</b>	<b>67 031 754 \$</b>	<b>-25 591 019 \$</b>	<b>211 499 973 \$</b>	<b>118 877 201 \$</b>
Coût programme <sup>4</sup>	39 024 392 \$	0 \$	-39 024 392 \$	170 887 567 \$	131 863 175 \$
Achats vaccin	11 686 880 \$	0 \$	-11 686 880 \$	54 316 729 \$	42 629 849 \$
Administration	27 337 512 \$	0 \$	-27 337 512 \$	116 570 838 \$	89 233 326 \$
Coût maladie <sup>5</sup>	53 598 381 \$	67 031 754 \$	13 433 373 \$	40 612 406 \$	-12 985 974 \$
Hospitalisations	42 314 986 \$	54 786 656 \$	12 471 670 \$	33 168 119 \$	-9 146 867 \$
Consultations <sup>6</sup>	11 283 395 \$	12 245 098 \$	961 703 \$	7 444 287 \$	-3 839 108 \$
<b>ICER (-\$/QALY)</b>			<b>42 938 \$</b>		<b>168 368 \$</b>

<sup>1</sup> Les paramètres utilisés dans ce scénario correspondent à la moyenne des 5 dernières saisons influenza (2011-2012 à 2015-2016) au Québec pour les couvertures vaccinales, le fardeau de la maladie par groupe d'âge, la présence ou absence de maladie chronique, l'efficacité vaccinale et les coûts du système de santé.

<sup>2</sup> Les issues de santé et les coûts dans ce scénario sont dérivés de la situation actuelle en tenant compte des couvertures vaccinales actuelles.

<sup>3</sup> Décès attribuables à l'influenza (tous les décès chez les patients de < 65 ans avec l'influenza; 2/3 des décès parmi les patients de ≥ 65 ans avec l'influenza). Les décès observés à l'extérieur des hôpitaux de soins aigus (dans les CHSLD) sont inclus.

<sup>4</sup> Seulement les coûts du système de santé sont considérés; les coûts de gestion (promotion de la campagne de vaccination, gestion des vaccins [entreposage, transport, pertes], etc.) et les coûts liés aux manifestations cliniques inhabituelles à la suite de la vaccination ne sont pas inclus.

<sup>5</sup> Seulement les coûts du système de santé sont considérés.

<sup>6</sup> Incluant les coûts des médicaments couverts par le régime public d'assurance maladie.

CV : couverture vaccinale.

SI : soins intensifs.

QALY : quality-adjusted life-year (années de vie pondérées par la qualité de vie).

ICER : incremental cost-effectiveness ratio (rapport coût-efficacité différentiel).

## Groupes d'âge

Même si le programme actuel dans sa totalité est coût-efficace au seuil de 45 000 \$, la situation varie selon le groupe d'âge. Cette section présente le résumé des analyses par groupe d'âge; plus de détails par groupe d'âge peuvent être consultés à l'annexe 6.2.



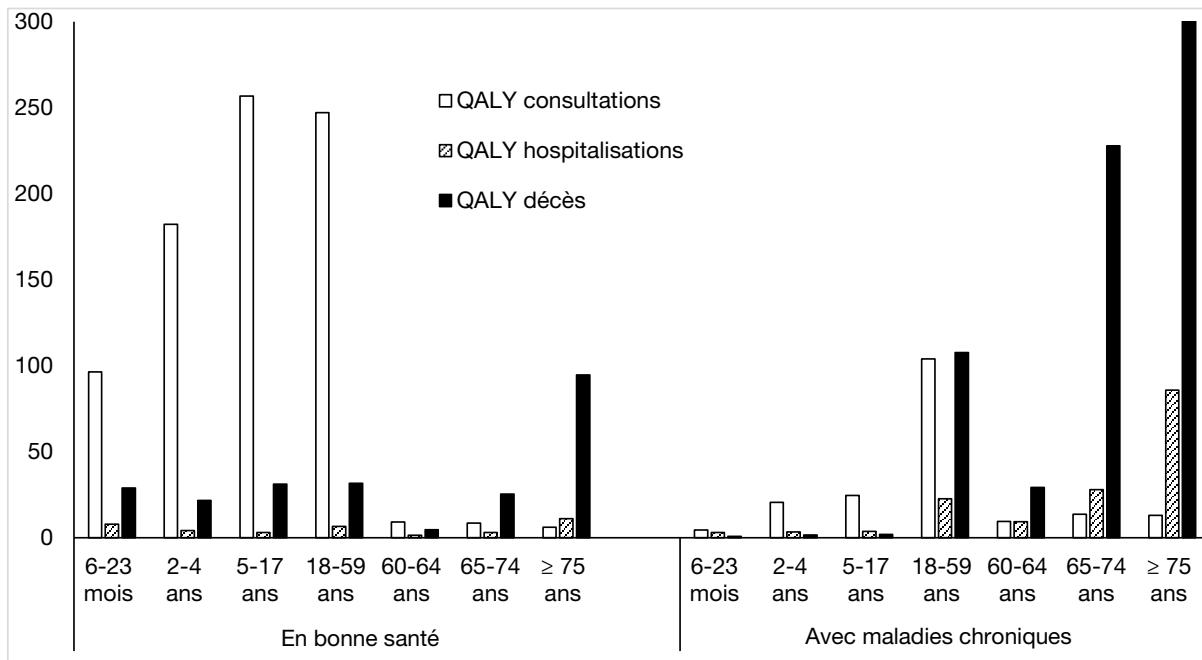
Contrairement à l'analyse pour toute la population où la majorité des QALY perdues était attribuable aux décès, dans la population de 6 mois à 64 ans en bonne santé et chez les jeunes de 6 mois à 17 ans avec MC, la majorité des QALY perdues sont attribuables aux consultations (figure 4).

Les coûts de la maladie sont dominés par ceux associés aux consultations dans la population de 6 mois à 59 ans en bonne santé; dans les autres groupes, les hospitalisations coûtent plus cher que les consultations (figure 5).

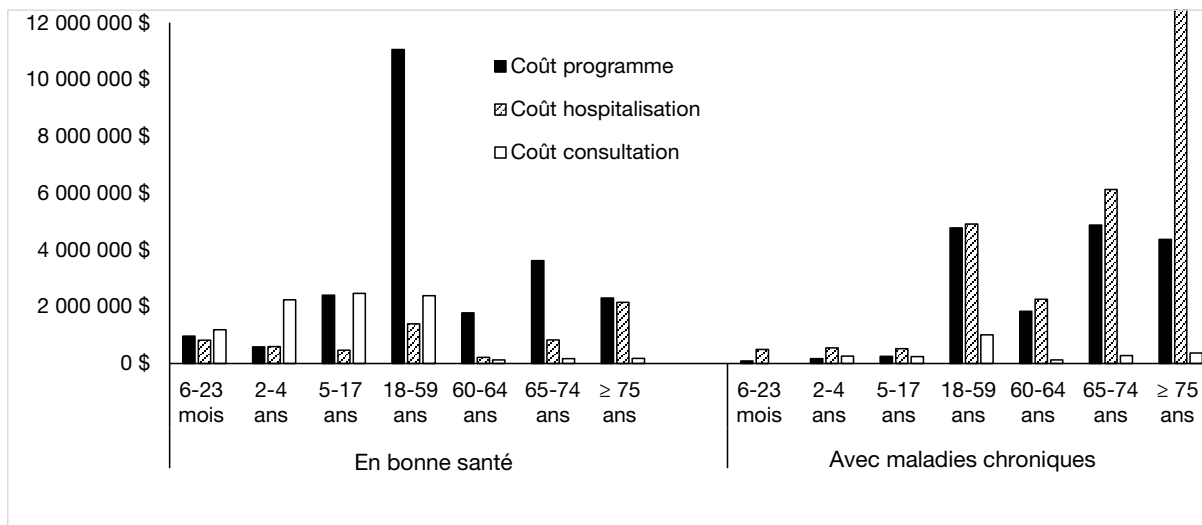
Le nombre de personnes nécessaire à vacciner (NNV) pour prévenir une consultation (ambulatoire et aux urgences) due à la grippe varie de 24 (6-23 mois en bonne santé) et 14 (6-23 mois avec MC) à 575 (65-74 ans en bonne santé) et 360 (65-74 ans avec MC) (figure 6, voir aussi annexe 6.3). Le NNV pour prévenir une hospitalisation pour la grippe chez les enfants de 6-23 mois est de 1 157 individus s'ils sont en bonne santé et de 79 s'ils ont une MC. Pour les adultes de 18-59 ans, il est de 44 446 pour ceux qui sont en bonne santé et de 3 526 pour ceux qui ont une MC. Pour prévenir un décès parmi les personnes en bonne santé, on doit vacciner 300 130 enfants de 6-23 mois ou 5,9 millions de personnes de 18-59 ans. Le NNV pour prévenir un décès parmi les personnes avec MC varie de 254 416 chez les enfants de 6-23 mois à 2,1 millions chez les enfants de 5-17 ans (figure 6). Étant donné que les mêmes taux de décès associés à l'influenza ont été utilisés pour les enfants en bonne santé et ceux avec MC (voir point 4.4.2), les NNV pour prévenir un décès devraient être similaires dans ces deux groupes. Cependant, les couvertures vaccinales sont différentes chez les enfants en bonne santé et ceux avec MC. Ainsi, les NNV pour prévenir un décès, calculés à partir d'une population non vaccinée, sont légèrement différents (figure 6).

Parmi les groupes avec MC (tous inclus dans le programme actuel), le programme est coût-efficace dans les extrêmes d'âge (6 mois à 4 ans et 65 ans et plus); il n'est pas coût-efficace entre 5 et 64 ans (figure 7). Le programme n'est coût-efficace pour aucun des groupes en bonne santé, même les groupes actuellement inclus dans le programme (6-23 mois et 60 ans et plus) (figure 7). Cependant, il s'approche du seuil de 45 000 \$ pour les personnes en bonne santé de 75 ans et plus.

**Figure 4 QALY perdues dans la situation actuelle (2011-2012 à 2015-2016) au Québec, par groupe d'âge et présence ou absence de maladies chroniques**

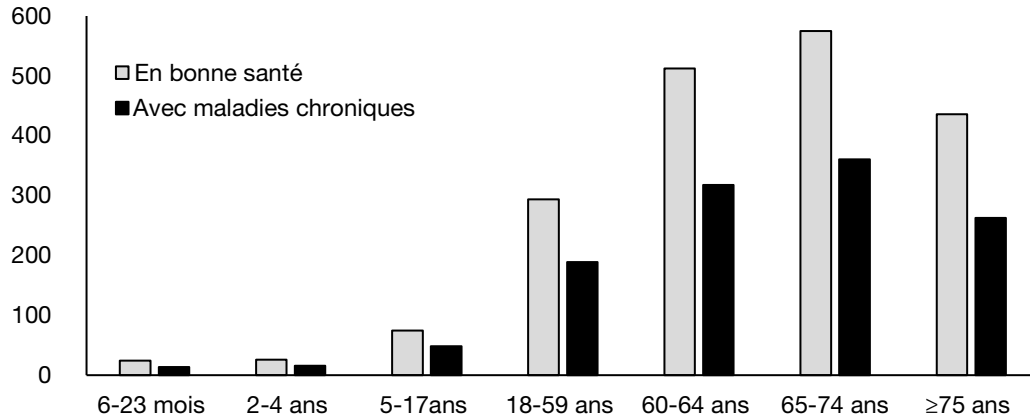


**Figure 5 Coût du programme et de la maladie (hospitalisations et consultations) dans la situation actuelle (2011-2012 à 2015-2016) au Québec, par groupe d'âge et présence ou absence de maladies chroniques**

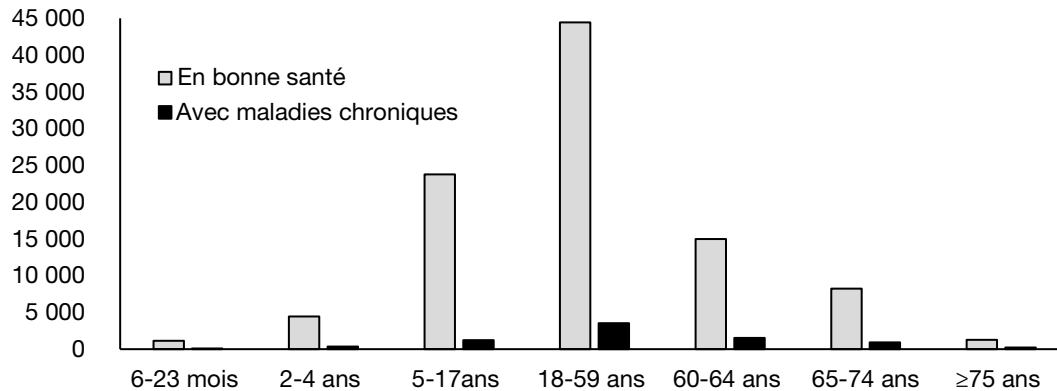


**Figure 6** Nombre nécessaire à vacciner contre la grippe pour prévenir une consultation (ambulatoire et aux urgences), une hospitalisation et un décès chez les personnes en bonne santé et avec maladies chroniques par groupe d'âge au Québec

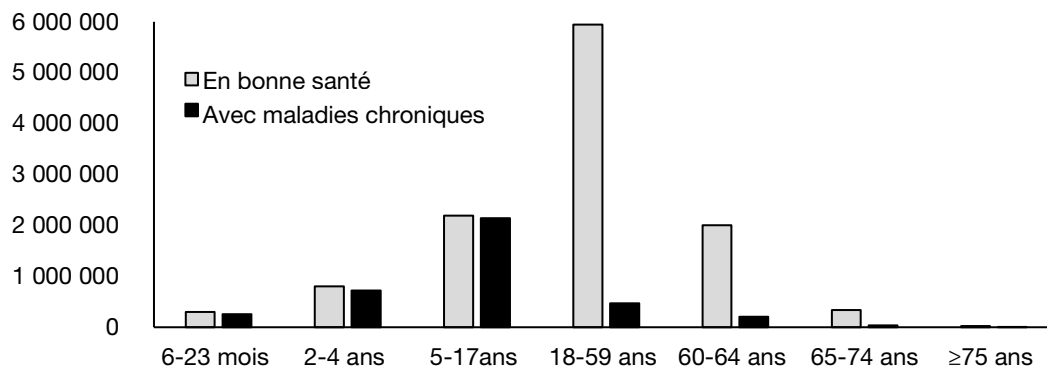
Nombre nécessaire à vacciner pour prévenir une consultation (ambulatoire et aux urgences) due à l'influenza



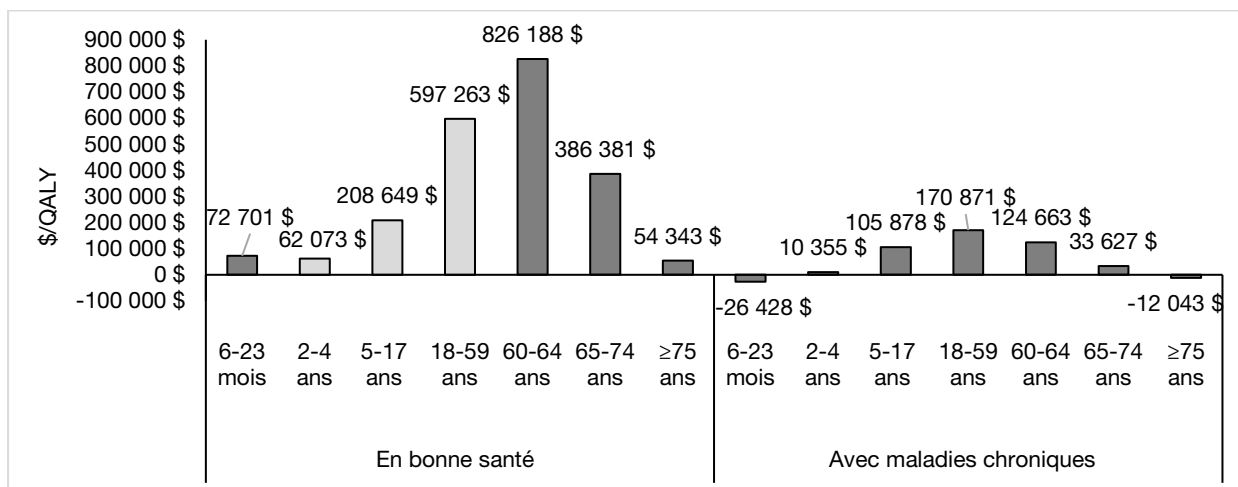
Nombre nécessaire à vacciner pour prévenir une hospitalisation due à l'influenza



Nombre nécessaire à vacciner pour prévenir un décès dû à l'influenza



**Figure 7 ICER (\$/QALY) du programme actuel au Québec en comparaison avec l'absence d'un programme, par groupe d'âge et présence ou absence de maladies chroniques**



Note : en gris foncé, groupes inclus dans le programme actuel.

### 6.2.2 ANALYSES DE SENSIBILITÉ

Le tableau 6 résume les résultats des analyses de sensibilité déterministe. Ce tableau présente l'ICER obtenu dans le scénario de base pour chaque groupe examiné, ainsi que l'impact des variables les plus déterminantes. Plus de détails peuvent être consultés à l'annexe 6.4. Il présente aussi la probabilité d'atteindre le seuil de 45 000 \$ dans l'analyse probabilistique combinant toutes les variations des paramètres examinés. Par exemple, dans le groupe des 6-23 mois en bonne santé, aucune des variations du taux d'hospitalisations ou du taux de mortalité n'amène un ICER < 45 000 \$/QALY, mais une multiplication par 1,75 du taux de consultation ou une EV ≥ 60 % produirait un ICER > 45 000 \$/QALY. La présentation détaillée des résultats de l'analyse probabilistique pour les différents groupes et les différentes issues peut être consultée aux Annexes 6.5A et 6.5B.

Parmi certains groupes pour lesquels le programme n'était pas coût-efficace dans le scénario de base, certaines variations des paramètres pourraient amener l'ICER du programme sous le seuil de 45 000 \$ (tableau 6). Ces groupes sont : les enfants de 6-23 mois et de 2-4 ans en bonne santé (pour des augmentations des taux de consultation > 1,5 fois le taux du scénario de base et une EV > 60 %), les jeunes de 5-17 ans avec MC (pour des augmentations des taux de consultation > 2,5 fois le taux du scénario de base et une EV > 80 %) et les 60-64 ans avec MC (pour des augmentations des taux d'hospitalisations > 2,0 fois le taux du scénario de base et une EV > 70 %).

Aucune variation des paramètres utilisés ne rendait le programme coût-efficace au seuil de 45 000 \$ dans les groupes 5-74 ans en bonne santé et 18-59 ans avec MC.

**Tableau 6** Résumé des résultats des analyses de sensibilité de l'analyse économique

Groupes d'âge		Scénario de base, ICER (\$/QALY)	Analyse de sensibilité déterministe				
			Impact de variation univariée des paramètres				Analyse probabilistique, probabilité pour le seuil de 45 000 \$ <sup>2</sup>
			Taux consult. (variations <sup>1</sup> de 0,2 à 3)	Taux hospit. (variations <sup>1</sup> de 0,25 à 3)	EV (variations de 10 % à 90 %)	Taux mortalité (variations <sup>1</sup> de 0,5 à 3,0)	
<b>6-23 mois</b>	En BS	72 701 \$	> <b>x1,75</b>	Non CE <sup>3</sup>	≥ <b>60 %</b>	Non CE <sup>3</sup>	<b>58 %</b>
	Avec MC	<b>-26 428 \$</b>	<b>CE<sup>4</sup></b>	< x0,25	<b>CE<sup>4</sup></b>	<b>CE<sup>4</sup></b>	<b>100 %</b>
<b>2-4 ans</b>	En BS	62 073 \$	> <b>x1,5</b>	Non CE <sup>3</sup>	≥ <b>60 %</b>	Non CE <sup>3</sup>	<b>65 %</b>
	Avec MC	<b>10 355 \$</b>	≤ x0,25	<b>CE<sup>4</sup></b>	< 30 %	<b>CE<sup>4</sup></b>	<b>100 %</b>
<b>5-17 ans</b>	En BS	208 649 \$	Non CE <sup>3</sup>	Non CE <sup>3</sup>	Non CE <sup>3</sup>	Non CE <sup>3</sup>	0 %
	Avec MC	105 878 \$	> <b>x2,5</b>	Non CE <sup>3</sup>	≥ <b>80 %</b>	Non CE <sup>3</sup>	<b>32 %</b>
<b>18-59 ans</b>	En BS	597 263 \$	Non CE <sup>3</sup>	Non CE <sup>3</sup>	Non CE <sup>3</sup>	Non CE <sup>3</sup>	0 %
	Avec MC	170 871 \$	Non CE <sup>3</sup>	Non CE <sup>3</sup>	Non CE <sup>3</sup>	Non CE <sup>3</sup>	13 %
<b>60-64 ans</b>	En BS	826 188 \$	Non CE <sup>3</sup>	Non CE <sup>3</sup>	Non CE <sup>3</sup>	Non CE <sup>3</sup>	0 %
	Avec MC	124 663 \$	Non CE <sup>3</sup>	> <b>x2,0</b>	≥ <b>70 %</b>	Non CE <sup>3</sup>	<b>47 %</b>
<b>65-74 ans</b>	En BS	386 381 \$	Non CE <sup>3</sup>	Non CE <sup>3</sup>	Non CE <sup>3</sup>	Non CE <sup>3</sup>	0 %
	Avec MC	<b>33 627 \$</b>	<b>CE<sup>4</sup></b>	≤ x0,75	≥ <b>40 %</b>	≥ <b>x0,7</b>	<b>93 %</b>
<b>75+ ans</b>	En BS	54 343 \$	Non CE <sup>3</sup>	> <b>x1,25</b>	≥ <b>50 %</b>	≥ <b>x1,3</b>	<b>83 %</b>
	Avec MC	<b>-12 043 \$</b>	<b>CE<sup>4</sup></b>	< x0,25	<b>CE<sup>4</sup></b>	<b>CE<sup>4</sup></b>	<b>100 %</b>

ICER : incremental cost-effectiveness ratio (rapport coût-efficacité différentiel).

QALY : quality-adjusted life-year (années de vie pondérées par la qualité de vie).

BS : bonne santé; MC : maladies chroniques.

Note : Les cellules qui ne sont pas en gras reflètent des scénarios qui ne sont pas coût-efficaces; les cellules en gras reflètent des scénarios qui sont coût-efficaces (ICER ≤ 45 000 \$/QALY). Plus de détails pour les analyses de sensibilité peuvent être consultés aux Annexes 6.4 et 6.5.

<sup>1</sup> Variations x fois le taux du scénario de base.

<sup>2</sup> Probabilité d'obtenir un ICER ≤ 45 000 \$/QALY pour les variations conjointes du taux de consultation de 0,2 à 3 fois le taux du scénario de base; taux d'hospitalisations de 0,25 à 3 fois le taux du scénario de base, taux de décès de 0,5 à 2,8 fois le taux du scénario de base, et EV de 30 % à 70 %.

<sup>3</sup> Non CE : non coût-efficace (ICER > 45 000 \$/QALY) pour toutes les variations mentionnées en haut de la colonne.

<sup>4</sup> CE : coût-efficace (ICER ≤ 45 000 \$/QALY).

### 6.3 Discussion

L'analyse économique a mis en évidence le fait que dans la perspective du système de santé, le programme de vaccination actuel contre l'influenza est globalement coût-efficace comparé à l'absence d'un programme, au seuil de 45 000 \$ (ICER = 42 938 \$/QALY). Par contre, la vaccination de toute la population (couverture vaccinale = 100 %), en comparaison avec la situation actuelle, ne le serait pas (ICER = 168 368 \$/QALY).

Il y a d'importantes différences selon les groupes d'âge. Le programme est coût-efficace pour les 6 mois à 4 ans et les 65 ans et plus avec MC dans le scénario de base. Il ne l'est pas pour les 5 ans à 64 ans avec MC dans le scénario de base, mais pourrait le devenir dans le cas d'une augmentation du taux de consultation d'au moins 2,5 fois ou d'une EV  $\geq 80$  % pour les 5-17 ans, et dans le cas d'une augmentation du taux d'hospitalisations d'au moins 2,0 fois et une EV  $\geq 70$  % pour les 60-64 ans.

Aucune des variations examinées des paramètres n'a amené une amélioration considérable du rapport coût-efficacité du programme pour les adultes de 18-59 ans avec maladies chroniques. Il n'a pas été possible de réaliser des analyses plus raffinées par sous-type de maladie chronique à cause du manque de données à ce sujet. Étant donné que les maladies chroniques sont très hétérogènes avec un spectre de sévérité variant par exemple d'un diabète léger bien contrôlé à une immunosuppression sévère, nous ne pouvons pas exclure que, parmi les patients les plus vulnérables de 18-59 ans, le programme pourrait être coût-efficace.

Le programme n'est pas coût-efficace au seuil de 45 000 \$ pour les enfants de 6 mois à 4 ans en bonne santé, l'ICER dépassant légèrement ce seuil chez les 6-23 mois (72 701 \$) et chez les 2-4 ans (62 073 \$). Pour les 6-23 mois, il devient coût-efficace dans le cas d'une multiplication d'au moins 1,75 du taux de consultation ou d'une EV  $\geq 60$  %. Pour les 2-4 ans, il devient coût-efficace dans le cas d'une multiplication d'au moins 1,5 du taux de consultation ou d'une EV  $\geq 60$  %. Aucune augmentation raisonnable des taux d'hospitalisations ou des taux de mortalité dans ces 2 groupes n'a un impact important sur le coût-efficacité. Le programme n'est pas coût-efficace pour les personnes de 5-74 ans en bonne santé, ni dans les analyses univariées, ni dans les analyses probabilistiques considérant l'effet conjoint de la variation de plusieurs paramètres.

Les paramètres utilisés proviennent pour la plupart de sources québécoises; ils ont été discutés en détail et approuvés par les membres du CIQ. Nous croyons que les valeurs assumées sont raisonnables et reflètent les meilleures connaissances à ce jour. Le fardeau des hospitalisations et des décès attribuables à l'influenza est basé sur des valeurs observées au Québec pendant les 5 dernières saisons influenza, incluant 2 saisons sévères, et tient compte des couvertures vaccinales au Québec pendant ces mêmes saisons. Ces estimations ont été calculées à partir de l'étude prospective menée dans des hôpitaux québécois de soins aigus, et ont été ajustées pour tenir compte d'une sous-estimation potentielle des hospitalisations et des décès parmi des patients avec maladies respiratoires due au fait que certains patients auraient pu être manqués par la méthodologie utilisée, ou au manque de sensibilité du test de laboratoire dans le cas d'une consultation tardive. Des modélisations statistiques basées sur les banques administratives québécoises ont aussi été utilisées, afin de mesurer l'incertitude des paramètres obtenus et évaluer l'étendue des valeurs possibles pour les analyses de sensibilité. Les hospitalisations incluaient aussi les infections nosocomiales dues à l'influenza.

La valeur moyenne de l'EV utilisée dans le scénario de base tient compte des valeurs observées au Québec et au Canada pendant ces mêmes saisons. Les coûts utilisés reflètent la situation réelle pendant ces 5 saisons et tiennent compte des modifications récentes dans le système de santé, y compris des changements récents dans la rémunération des médecins. D'ailleurs, la diminution des tarifs pour les visites de vaccination a eu un impact sur la diminution des coûts du programme et l'augmentation de son coût-efficacité. Certaines variations des paramètres considérées dans les analyses de sensibilité pourraient être exagérées, mais elles sont basées sur différentes méthodes d'estimation et sont vraisemblables puisqu'elles pourraient survenir pendant certaines saisons particulières.

En général, nous croyons que les paramètres utilisés dans le scénario de base ont avantage la rentabilité du PIIQ. Par exemple, les valeurs du fardeau de la maladie se situent probablement dans les valeurs maximales possibles étant donné que 2 saisons sévères ont été utilisées pour mesurer ce fardeau, dont une saison extrême avec une efficacité vaccinale minimale à nulle. Il faut aussi considérer le fait que les co-infections de l'influenza avec d'autres virus respiratoires n'ont pas été prises en compte : toutes les infections où un virus de l'influenza a été détecté ont été considérées associées à l'influenza, même si pour une proportion importante des hospitalisations, surtout chez les enfants, plus d'un virus respiratoire était détecté(24–27). La sévérité des infections mixtes pourrait être due à l'influenza ou aux autres virus respiratoires.

Par ailleurs, le coût du programme a été sous-estimé puisque les coûts de promotion et de gestion n'ont pas été inclus. Les manifestations cliniques inhabituelles (MCI) du vaccin contre la grippe n'ont pas été considérées dans l'analyse économique, mais elles pourraient avoir un certain impact sur les frais encourus par le système de la santé et par la population. Les modifications annuelles du vaccin entraînent une certaine imprévisibilité quant au profil de sécurité du vaccin. Plus de détails sur les MCI à court et à long terme peuvent être consultés à la section sur les caractéristiques et la sécurité des vaccins (section 9.2).

### **Comparaison aux autres analyses économiques**

La plupart des évaluations économiques de l'impact de la vaccination contre l'influenza sont prédictives, c'est-à-dire qu'elles sont réalisées en préimplémentation, afin d'informer les décideurs de la valeur ajoutée des modifications à apporter aux programmes existants. Des analyses post-implantation ou rétrospectives sont plus rares, mais offrent la possibilité d'utiliser des données réelles, afin d'évaluer des programmes existants et de réaliser des estimations plus précises de l'impact des programmes en comparaison avec les évaluations prédictives(158).

À notre connaissance, notre analyse économique est la seule évaluation économique prospective à ce jour à examiner le coût-efficacité d'un programme existant de vaccination contre l'influenza en comparaison avec l'absence de ce programme, basé sur des données réelles observées pendant plusieurs saisons de l'influenza, dans une perspective du système de la santé. Étant donné la longue durée de présence de programme et les changements importants survenus dans le système de la santé, il n'est pas réaliste d'obtenir des données préimplantation. Afin d'établir la base de comparaison (absence du programme), nous avons appliqué les couvertures vaccinales et l'EV mesurées dans la population québécoise à la situation actuelle (fardeau de la maladie). Cette procédure est contraire aux modèles prédictifs où on part de la situation actuelle pour évaluer un changement futur au programme.

Plusieurs évaluations économiques de la vaccination contre l'influenza ont été réalisées dans les dernières années(159–175). Une brève revue de ces publications peut être consultée à l'annexe 6.6.

### **Limites de l'évaluation économique présentée dans ce rapport**

Les limites de cette analyse économique sont :

- 1) L'incertitude de certains paramètres tels que l'estimation de la proportion de personnes atteintes de maladies chroniques par sous-groupe et le manque de précision sur la sévérité des maladies chroniques et de leur association avec les complications de l'influenza. Des analyses de sensibilité en faisant varier la proportion de maladies chroniques dans la population québécoise n'ont pas montré d'impact important de ce paramètre sur les résultats. Des analyses plus raffinées ciblant les populations les plus vulnérables seraient pertinentes; elles n'ont pas pu être réalisées à cause du manque de données nécessaires à cette évaluation.

- 2) L'utilisation d'une seule valeur d'EV dans tous les sous-groupes examinés dans le scénario de base. On pourrait s'attendre à une meilleure EV dans la population plus jeune et en meilleure santé, et une moindre EV parmi les patients plus âgés ou avec certaines MC. Pour pallier cette limite, des variations de l'EV de 10 % à 90 % ont été appliquées dans les analyses de sensibilité (voir annexes 6.4 et 6.5).
- 3) L'absence de considération de l'immunité de groupe. Étant donné que les enfants sont reconnus comme des transmetteurs importants et efficaces de l'influenza dans la communauté, leur vaccination avec un vaccin efficace pourrait en théorie réduire la transmission de l'influenza entre eux, dans leurs familles, dans les écoles et dans la communauté. Pour que cet effet indirect (immunité de groupe) puisse avoir lieu, des couvertures vaccinales importantes doivent être atteintes. Une couverture minimale de 50 % a été nécessaire pour observer un effet indirect parmi les personnes non vaccinées dans le contexte d'une campagne d'immunisation scolaire(176). Une couverture de 83 % parmi les enfants de 36 mois à 15 ans a été atteinte dans une étude où une protection de personnes non vaccinées dans la communauté a été rapportée(177). À noter que la dernière étude a été menée dans une population huttérite relativement jeune avec peu de personnes âgées et avec peu de contacts à l'extérieur de la communauté. Un autre défi dans l'extrapolation de ces résultats est leur dépendance avec 1) la structure des contacts par groupe d'âge et 2) les comportements des personnes infectées qui peuvent changer en présence de symptômes respiratoires et ainsi modifier la probabilité de transmission(166); les deux peuvent varier dépendant du pays ou de la période étudiée. Il est peu probable qu'au Québec, dans un contexte de la faible couverture vaccinale observée (20 % chez les 6-23 mois, 10 % chez les 2 à 17 ans), l'immunité de groupe joue un rôle important dans la protection globale de la population contre l'influenza.
- 4) L'absence d'analyse par type et sous-type d'influenza et par type de vaccin contre la grippe. Étant donné que l'analyse est basée sur des paramètres observés au Québec, l'utilisation des données agrégées devrait être valide puisqu'elle tient compte de la distribution réelle des souches de l'influenza dans la population et de l'EV ainsi que des coûts réels des vaccins utilisés au Québec.
- 5) L'utilisation d'une même valeur d'EVAS dans la population en bonne santé et celle avec MC. On pourrait s'attendre que l'EVAS parmi les personnes avec MC ait été surestimée, alors qu'elle a été sous-estimée parmi les personnes en bonne santé. L'impact sur l'évaluation économique serait la sous-estimation de l'ICER parmi les personnes avec MC, et sa surestimation parmi les personnes en bonne santé.
- 6) La perspective sociétale n'a pas été considérée. L'ajout de maladies sans consultation médicale et de leur impact sur la qualité de vie, de l'utilisation de médicaments sans prescription, ou de l'impact de la maladie sur l'absentéisme et la perte de productivité augmenterait le coût-efficacité. D'un autre côté, l'ajout de la diminution de la qualité de vie ou des coûts associés aux effets indésirables à la suite de la vaccination réduirait l'ICER. Il est à noter que dans plusieurs pays, il est recommandé la seule inclusion des coûts directs du système de santé dans leurs lignes directrices d'évaluation des technologies de la santé(178).



## 7 Objectif du programme et stratégie d'immunisation

L'influenza peut causer un spectre qui va de l'infection peu symptomatique à l'hospitalisation et au décès.

Bien que l'évaluation économique ait pris en compte les consultations médicales, le CIQ recommande que **l'objectif principal du PIIQ soit de réduire les hospitalisations et les décès associés à l'influenza.**

Pour atteindre cet objectif, le CIQ recommande **une stratégie de vaccination ciblée sur certains groupes en fonction de leur âge et de la présence de conditions de santé à haut risque d'hospitalisations et de décès associés à l'influenza.** Cependant, le PIIQ n'aura l'impact espéré que si les personnes ciblées sont rejointes et vaccinées. La baisse des couvertures vaccinales observée pendant les dernières années dans les groupes de personnes les plus à risque de complications suggère que le maintien de la stratégie actuelle ne permet pas de rejoindre une proportion importante des personnes ciblées. Le rapport actuel identifie les groupes pour lesquels il faudrait mettre en priorité les efforts au lieu de les disperser pour rejoindre des personnes à plus faible risque. **Une couverture vaccinale d'au moins 80 % devrait être atteinte dans les groupes à risque** élevé d'hospitalisation et de décès associés à l'influenza et visés par le PIIQ en raison de la présence de maladies chroniques ou de leur âge.



## 8 Approche utilisée pour la prise de décision pour l'inclusion ou non de chaque groupe dans le PIIQ

À la suite des différentes rencontres du CIQ réalisées dans le cadre de la révision du PIIQ, il n'y avait pas de consensus concernant l'ajout ou le retrait de certains groupes du programme. Dès lors, une stratégie par questionnaire basée sur la méthode Delphi(179–181) a été retenue, afin de rendre le processus de prise de décision plus transparent et parvenir à une recommandation majoritaire pour chacun des groupes considérés dans le programme. Le questionnaire a été élaboré en fonction des groupes d'âge et présence de MC et visait à déterminer le degré d'accord des membres du CIQ pour l'inclusion ou non de chaque groupe dans le PIIQ ainsi que les critères jouant un rôle dans leur décision. Des critères basés sur le cadre Erickson-De Wals(182) tels que les considérations économiques, la sécurité des vaccins, la conformité, l'acceptabilité et la faisabilité du programme ont été utilisés.

La description détaillée de cette approche peut être consultée à l'annexe 7.

Les considérations par groupe utilisées dans le processus décisionnel sont décrites dans la section suivante.

### 8.1 Résumé des considérations par groupe

#### 8.1.1 GROUPES CONSIDÉRÉS DANS L'ANALYSE ÉCONOMIQUE

##### ■ Groupes sans changement

##### Maintien de l'inclusion

##### *Groupes avec maladies chroniques*

Pour les groupes avec maladies chroniques pour lesquels le programme s'est avéré coût-efficace (6-23 mois, 2-4 ans, 65-74 ans et 75 ans et plus), les membres du CIQ ont été unanimes quant à leur maintien dans le programme.

Pour les groupes avec maladies chroniques pour lesquels le programme n'est pas coût-efficace selon les critères établis (5-17 ans, 18-59 ans et 60-64 ans), d'autres critères ont joué un rôle dans la décision de recommander leur maintien dans le programme. Il est à mentionner que même si le programme n'est pas coût-efficace pour ces groupes si l'on considère le seuil de 45 000 \$, les résultats sont beaucoup plus favorables que ceux des groupes en bonne santé (voir figure 7). Le fardeau de la maladie est plus important parmi les patients avec maladies chroniques par rapport à ceux en bonne santé. En conséquence, le nombre nécessaire à vacciner pour prévenir un cas dans les groupes avec maladies chroniques comparé aux groupes en bonne santé est environ 1,5 fois plus bas pour les consultations; jusqu'à 19 fois plus bas pour prévenir une hospitalisation, et jusqu'à 13 fois plus bas pour prévenir un décès.

Un des éléments qui a suscité beaucoup de discussions parmi les membres du CIQ est le fait que les maladies chroniques sont très hétérogènes et que le risque de complications à la suite de l'influenza n'est pas nécessairement comparable à travers tout le continuum de sévérité des maladies chroniques. Les auteurs d'une revue systématique et méta-analyse incluant 234 articles (239 études) et 610 782 participants ont analysé la qualité des preuves à l'appui du fait que certains groupes sont considérés à haut risque de complications liées à l'influenza(183,184). Les auteurs ont effectué une revue systématique des études présentant des associations entre au moins un facteur potentiel de

risque (âge, maladie chronique, grossesse, ethnicité) et différentes issues sévères ou complications de l'influenza (pneumonie, hospitalisation, admission aux soins intensifs, ventilation assistée ou décès) chez des patients avec influenza pandémique (183 études) ou saisonnière (56 études), ainsi qu'une méta-analyse, afin de calculer des mesures d'effet globales et d'apprécier l'hétérogénéité des études. La grande majorité des études (92 %) ont utilisé des tests de laboratoire pour confirmer l'infection au virus de l'influenza. La qualité des preuves a été évaluée en utilisant le cadre GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)(185). Dans les études incluant l'influenza saisonnière, la présence d'au moins un facteur de risque était associée avec la pneumonie, l'admission à l'hôpital ou aux soins intensifs et le décès. Des différences importantes ont été notées selon le facteur de risque inclus dans l'analyse. Pour toutes les associations examinées, la qualité des preuves a été jugée faible ou très faible. Les auteurs recommandent aux organismes de santé publique et aux décideurs de reconnaître la faible qualité des preuves à l'appui des recommandations pour la vaccination contre la grippe des personnes considérées à haut risque pour l'influenza et le besoin d'études rigoureuses avec une bonne interprétation des associations entre les facteurs de risque et les complications liées à l'influenza mises en évidence par les différentes études.

Il est vraisemblable que certaines maladies chroniques plus sévères soient des facteurs de risque plus importants pour les complications dues à l'influenza en comparaison avec des conditions moins sévères ou bien contrôlées, mais le manque de données probantes à ce jour ne permet pas de bien cerner les personnes les plus vulnérables. L'inclusion de tous les malades chroniques peu importe la sévérité de la maladie pourrait être une stratégie pour s'assurer que les personnes très vulnérables dans chacun des groupes avec maladies chroniques examinés puissent bénéficier davantage de la vaccination.

D'autres arguments qui ont amené les membres du CIQ à être favorables au maintien de tous les groupes avec maladies chroniques sont : l'acceptabilité par les professionnels de la santé et par le public, la conformité avec d'autres provinces et d'autres pays, la cohérence avec l'ensemble du programme, ainsi que l'importance de la protection individuelle. Les couvertures vaccinales sont meilleures parmi les personnes avec maladies chroniques en comparaison avec les groupes en bonne santé, mais elles sont loin d'être optimales. On ne sait pas si les patients les plus vulnérables sont mieux rejoints puisque les valeurs de couvertures vaccinales obtenues dans les sondages sont probablement diluées dans l'ensemble de maladies chroniques. Des données spécifiques selon le type ou la sévérité de la maladie chronique ne sont pas disponibles pour le moment. La mise en place des structures spécialisées d'immunisation dans les centres tertiaires où les patients avec maladies chroniques ont des contacts fréquents avec le système de santé pourrait améliorer l'accès à la vaccination de ces patients et de leurs contacts de famille(186) et augmenter ainsi les couvertures vaccinales dans ces groupes.

#### *Groupe en bonne santé*

Le seul groupe en bonne santé pour lequel les membres du CIQ recommandent le maintien dans le programme est celui des personnes de 75 ans et plus. Dans ce groupe, le seuil de coût-efficacité de 45 000 \$ n'est que légèrement dépassé (54 343 \$). Le programme devient cependant coût-efficace dans ce groupe avec la multiplication du taux hospitalisation par 1,25, la multiplication du taux mortalité par 1,3 ou une EV  $\geq$  50 %. L'analyse probabilistique montre que la probabilité d'être coût-efficace au seuil de 45 000 \$ dans ce groupe est de 83 %.

**Le CIQ recommande d'inclure au PIIQ toutes les personnes avec maladies chroniques à risque de complications à la suite de l'influenza ainsi que les personnes de 75 ans et plus en bonne santé.**

## Maintien de l'exclusion

### *2-4 ans en bonne santé*

À la suite de l'évaluation de la pertinence de l'inclusion de ce groupe dans le PIIQ effectuée en 2012 et incluant une analyse économique(187), le CIQ n'a pas recommandé son ajout. En comparaison avec l'analyse de 2012, plusieurs éléments ont été mis à jour selon les connaissances actuelles et les changements récents dans les coûts, ce qui a amené une diminution de l'ICER estimé pour ce groupe d'âge. Les paramètres inclus dans la présente évaluation économique ayant eu un impact important sur cette diminution sont : 1) le tarif d'une visite de vaccination chez le médecin (2 fois plus bas) par rapport au tarif considéré en 2012; 2) l'inclusion d'un taux de décès attribuable à l'influenza 2 fois plus élevé en 2017 qu'en 2012; 3) l'inclusion des QALY associées aux consultations et aux hospitalisations (seulement les QALY associées aux décès étaient incluses en 2012). À titre d'exemple, le coût-efficacité (\$/QALY) de la présente économique sans les QALY perdues à la suite des consultations et hospitalisations (incluant seulement les QALY perdues suite au décès) serait de 497 013 \$, en comparaison avec l'estimation de 574 092 \$ en 2012.

Même si l'estimation du coût-efficacité dans le cadre de la présente évaluation est plus avantageuse qu'en 2012, elle n'atteint pas le seuil de 45 000 \$. Les consultations sont la composante principale ayant contribué à ce résultat : le ICER aurait été de 583 056 \$ si les consultations n'avaient pas été incluses dans l'analyse économique.

Les autres éléments à l'appui du maintien de l'exclusion du groupe des 2-4 ans en bonne santé dans le PIIQ à la suite du rapport de 2012(187) sont restés inchangés. En plus de l'argument que le fardeau de la maladie dans ce groupe est surtout constitué des consultations (des issues non ciblées par les objectifs du PIIQ, voir chapitre 7), les autres éléments sont : 1) les difficultés du programme à rejoindre les enfants à risque élevé d'hospitalisation et de décès et la nécessité de concentrer les efforts de vaccination sur ces personnes plutôt que de les diluer sur des individus à plus faible risque; 2) les défis au niveau de l'acceptabilité et de la faisabilité du programme; et 3) des incertitudes sur la vaccination répétée contre la grippe et sur sa sécurité à long terme.

### *5-17 ans en bonne santé*

Le fardeau de la maladie dans ce groupe est très bas; il est de loin dominé par les consultations externes. On observe très peu d'hospitalisations (32 676 consultations et 102 hospitalisations par année au Québec) et les décès sont rares. L'ICER dans ce groupe (208 649 \$/QALY) est très loin du seuil convenu de 45 000 \$. De plus, aucune des variations des paramètres considérés raisonnables, même pendant de fortes saisons influenza, n'a amené un changement important; dans l'analyse probabilistique, la probabilité d'être coût-efficace au seuil de 45 000 \$ est de 0 %. Les autres éléments mentionnés pour le groupe de 2-4 ans en bonne santé dans le paragraphe précédent s'appliquent aussi au groupe de 5-17 ans en bonne santé.

### *18-59 ans en bonne santé*

Comme dans le groupe précédent, le fardeau de la maladie dans ce groupe est très bas; il est encore une fois dominé par les consultations externes (29 644 consultations par année au Québec); on observe peu d'hospitalisations (n = 196) et les décès sont exceptionnels. L'ICER dans ce groupe (597 263 \$/QALY) est encore plus loin du seuil convenu que dans les groupes des 2-4 ans en bonne santé et des 5-17 ans en bonne santé. Si l'on considère seulement les hospitalisations, l'ICER est de 4,5 M\$/QALY. Aucune des variations considérées des paramètres n'a amené un changement important pour ce qui est du seuil convenu. Dans l'analyse probabilistique, la probabilité d'être coût-efficace au seuil de 45 000 \$ est de 0 %. Les considérations de sécurité à long terme sont aussi non négligeables dans ce groupe, ainsi que les enjeux potentiels liés à la vaccination répétée.

## **Le CIQ recommande de ne pas inclure les personnes de 2 à 59 ans en bonne santé dans le PIIQ.**

### ■ **Groupes pour lesquels un changement est recommandé au PIIQ**

#### *6-23 mois en bonne santé*

En 2004, l'ACIP (Advisory Committee for Immunization Practices) aux États-Unis et le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) au Canada ont, pour la première fois, recommandé la vaccination contre la grippe des enfants de 6-23 mois en bonne santé (188,189). Cette décision était basée sur un taux d'hospitalisations dans ce groupe qui était comparable à celui observé dans d'autres groupes considérés à risque élevé pour l'influenza. Un nombre élevé de décès pédiatriques observé pendant la saison 2003-2004 à la suite de l'émergence d'une nouvelle souche du sous-type A(H3N2)(101) a contribué à cette décision. À la suite des recommandations du CCNI, ce groupe a été ajouté au programme de vaccination contre la grippe dans la majorité des provinces canadiennes, y compris au Québec. Il est à mentionner que lors de l'ajout de ce groupe aux programmes de vaccination contre la grippe, l'ensemble des enfants de 6-23 mois, sans égard à la présence de maladies chroniques, a été considéré. Les données plus récentes montrent que pendant la plupart des saisons influenza, le fardeau de la maladie chez les 6-23 mois est moins important par rapport aux estimations initiales, et qu'il est plutôt concentré chez les enfants avec maladies chroniques.

Dans le scénario économique de base, l'inclusion des 6-23 mois en bonne santé n'est pas coût-efficace selon le seuil établi de 45 000 \$ (ICER = 72 701 \$/QALY). Leur inclusion pourrait être coût-efficace sous certaines conditions qui peuvent être observées pendant des saisons plus sévères, où on pourrait observer une augmentation du taux de consultation de 1,75 fois par rapport au scénario de base, ou si une efficacité du vaccin était supérieure à 60 %. Aucune variation raisonnable du taux d'hospitalisations ou du taux de mortalité n'a amené un ICER < 45 000 \$/QALY (la multiplication par 3 du taux d'hospitalisations actuel amène un ICER de 54 050 \$; une multiplication par 3 du taux de mortalité amène un ICER de 50 674 \$). Dans l'analyse probabilistique, la probabilité d'être coût-efficace au seuil de 45 000 \$ est de 58 %. Dans notre analyse, l'administration de 2 doses a été considérée, alors qu'en réalité, environ 50 % des enfants de ce groupe ne reçoivent qu'une seule dose, ce qui surestime le coût du programme. En même temps, l'efficacité vaccinale est aussi surestimée puisqu'une seule dose aurait une moindre efficacité vaccinale en comparaison avec 2 doses.

Comme dans tous les autres groupes d'enfants et de jeunes adultes, la principale composante du fardeau de la maladie dans ce groupe est celle des consultations externes (12 269 consultations et 257 hospitalisations par année); les décès sont très rares. Si seules les hospitalisations avaient été incluses dans l'analyse économique, l'ICER aurait été de 294 305 \$/QALY. Il est à noter que le taux de décès utilisé est celui rapporté pour l'ensemble des enfants avec maladies chroniques et en bonne santé; on pourrait penser que chez les enfants en bonne santé, ce taux est moindre et que par conséquent le coût-efficacité du programme est surestimé. Par exemple, le taux de décès de 0,77/100 000 utilisé dans l'analyse économique chez les enfants de 6-23 mois en bonne santé est > 2 fois plus élevé que le taux agrégé dans ce même groupe incluant les enfants avec MC aux États-Unis (0,33/100 000)(102).

Tel que mentionné au chapitre 2, dans la majorité des pays européens, on ne recommande pas la vaccination contre la grippe chez les enfants. Dans les 9 pays sur 30 où la vaccination chez les 6-23 mois est recommandée, il n'y a pas de distinction entre les enfants en bonne santé et ceux avec maladie chronique.

L'acceptabilité dans la population de la vaccination de ce groupe est faible, tel qu'illustré par la baisse progressive de la CV ( $\geq 1$  dose) de plus de 30 % au début des années 2000 à 19 % en 2015-2016 (environ la moitié de ceux vaccinés ont reçu 2 doses).

Finalement, ce groupe est probablement le plus touché par les incertitudes liées aux impacts potentiels à long terme de la vaccination contre la grippe ainsi que de la vaccination répétée.

#### *60-64 ans en bonne santé*

Les personnes de 60 ans et plus ont été ajoutées au PIIQ en 2000 en vue d'un élargissement potentiel des indications pour la vaccination contre la grippe en préparation à la pandémie(190). À notre connaissance, un risque plus élevé de complications reliées à la grippe n'a pas été mis en évidence dans ce groupe. L'évaluation du fardeau de la maladie attribuable à l'influenza montre que les hospitalisations et les décès dus à l'influenza parmi les personnes de 60-64 ans en bonne santé ne sont pas nombreux. L'ICER dans ce groupe (826 188 \$/QALY incluant consultations, 2 059 796 \$/QALY sans les consultations) est loin d'atteindre le seuil convenu. Aucune des variations examinées des paramètres n'amène une amélioration raisonnable de l'ICER; la probabilité d'être coût-efficace au seuil de 45 000 \$ en tenant compte de toutes les variations examinées des paramètres est égale à 0 %. Afin de prévenir une hospitalisation ou un décès dû à l'influenza, il faut vacciner respectivement presque 15 000 et plus de 2 millions de personnes, à un coût de presque 300 000 \$ et de plus de 38 millions \$ pour prévenir respectivement une hospitalisation ou un décès dû à l'influenza. Moins d'un tiers des personnes de ce groupe reçoivent le vaccin chaque année.

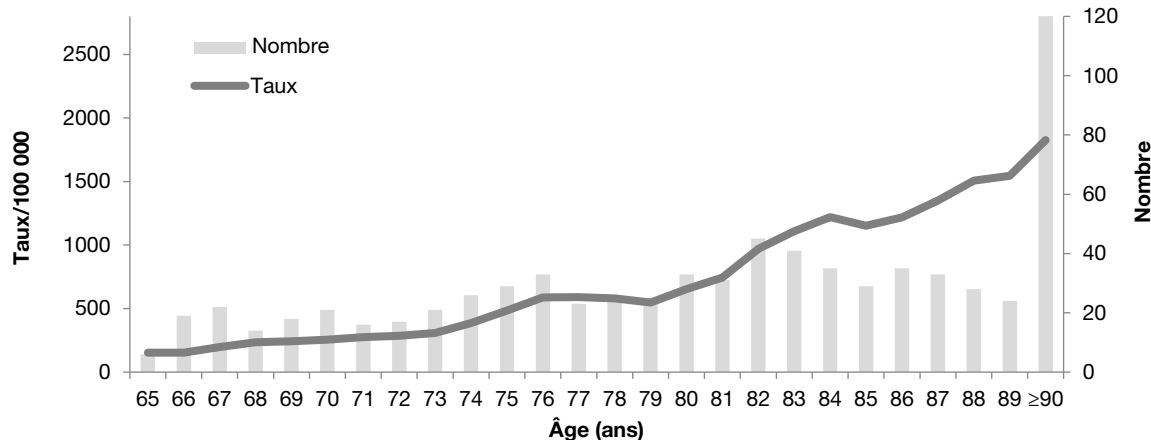
#### *65-74 ans en bonne santé*

Selon les données de l'Institut de la statistique du Québec, l'espérance de vie à la naissance a progressivement augmenté au Québec de 74,9 ans en 1980-1982 à 79,1 ans en 2000-2002 et à 82,2 ans en 2013-2015(191). L'espérance de vie ajustée pour la santé a évolué de 71,1 ans en 2003 à 72,8 ans en 2007-2008 (données de l'infocentre, INSPQ). Des données plus récentes ne sont pas disponibles pour le moment, mais on pourrait penser que l'espérance de vie en bonne santé a augmenté ces dernières années. Les gens vivent plus longtemps et en meilleure santé maintenant qu'à l'époque où le PIIQ a été instauré.

La littérature présente souvent des données agrégées chez les personnes âgées de 65 ans et plus, mais cela ne reflète pas nécessairement les risques qui augmentent progressivement avec l'âge. Nous avons examiné les hospitalisations confirmées par la détection d'un virus de l'influenza dans l'étude prospective menée dans 4 hôpitaux au Québec, pendant les pics des 6 dernières saisons grippales, par année d'âge (Rachid Amini, communication personnelle). Le fardeau de la maladie dû à l'influenza chez les 65-74 ans en bonne santé est plus important que chez les 60-64 ans. Cependant, l'augmentation du risque est graduelle à l'intérieur du groupe de 65-74 ans, alors qu'un changement plus grand est observé à partir de 75-76 ans; une accélération est observée après 80 ans (figure 8). Le taux stratifié par présence de maladie chronique ne peut pas être calculé puisque nous ne disposons pas de dénominateurs populationnels pour la présence de maladie chronique par année d'âge. Cependant, on peut voir à la figure 8B que l'augmentation du nombre total d'hospitalisations dans le groupe 65-74 ans est surtout due aux patients avec maladies chroniques. On peut donc présumer que le risque parmi les 65-74 ans en bonne santé est plutôt stable.

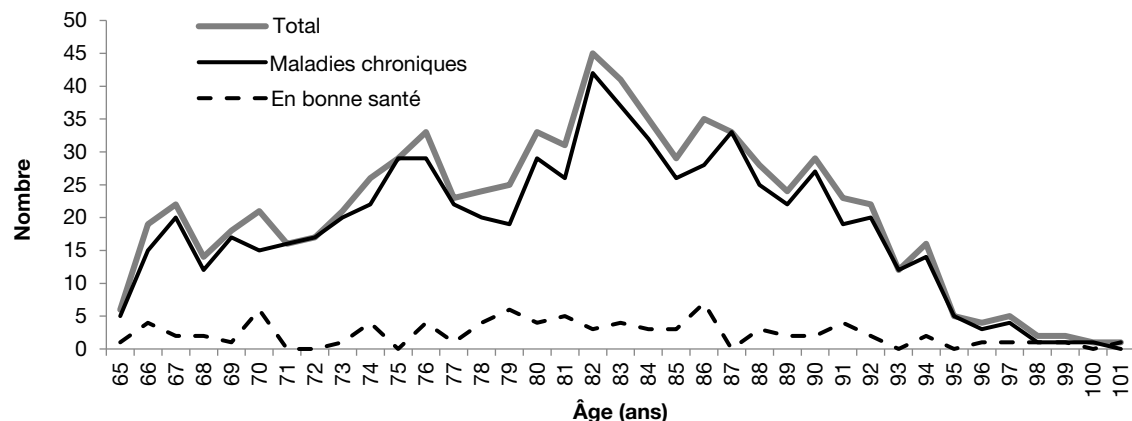
**Figure 8 Hospitalisations avec une infection influenza confirmée pendant les pics de 6 saisons influenza (2011-2012 à 2016-2017) dans les 4 hôpitaux participant à l'étude prospective, patients âgés de 65 ans et plus, par année d'âge**

A) Nombre et taux d'hospitalisations



Note : une moyenne mobile de l'ordre de 3 a été appliquée au taux, afin de mettre en évidence les tendances.

B) Nombre d'hospitalisations parmi les patients avec maladies chroniques ou en bonne santé



L'ICER dans ce groupe (386 381 \$/QALY incluant les consultations, 507 645 \$/QALY sans les consultations) est beaucoup plus élevé que le seuil de 45 000 \$. Aucune des variations examinées des paramètres n'amène une diminution de l'ICER jusqu'à ce seuil; la probabilité d'être coût-efficace au seuil de 45 000 \$ en tenant compte de toutes les variations examinées des paramètres est égale à 0 %. Afin de prévenir une hospitalisation ou un décès dû à l'influenza, il faut vacciner respectivement plus de 8 000 et plus de 300 000 personnes, à un coût d'environ 150 000 \$ pour prévenir une hospitalisation et de plus de 6,5 M\$ pour prévenir un décès. Un peu moins de la moitié (48 %) des personnes de ce groupe reçoivent le vaccin chaque année.

D'un point de vue opérationnel, ce groupe présente des avantages sachant que plusieurs vaccins peuvent être donnés à cet âge (vaccin contre le pneumocoque et contre le zona). D'un autre côté, les membres du CIQ ont exprimé des inquiétudes concernant les effets possibles de la vaccination répétée dans ce groupe.



Ce groupe a fait l'objet de discussions lors de toutes les 3 étapes de l'approche Delphi. Lors de la 3<sup>e</sup> étape (réunion en présence du CIQ), les discussions ont convergé vers la constatation que dans ce groupe, les bénéfiques de la vaccination contre la grippe pourraient ne pas dépasser les risques. Le plus souvent l'influenza ne présente pas un risque de complications dans ce groupe, mais la vaccination pourrait théoriquement avoir des répercussions négatives plus tard (enjeux potentiels de la vaccination répétée). Un consensus a été obtenu par les membres en défaveur de l'inclusion de ce groupe. Les membres ont mentionné les enjeux entourant la communication des décisions quant aux changements proposés et le besoin de bien formuler les messages à la population.

### **Le CIQ recommande de retirer les personnes de 6 à 23 mois et de 60 à 74 ans en bonne santé du PIIQ**

#### **8.1.2 GROUPES NON CONSIDÉRÉS DANS L'ANALYSE ÉCONOMIQUE**

#### **Vaccination des personnes susceptibles de transmettre la grippe à des personnes présentant un risque élevé d'hospitalisation et de décès associés à l'influenza**

##### *Vaccination des travailleurs de la santé*

Les travailleurs de la santé (TdeS) sont exposés comme toute autre personne dans la communauté à l'influenza en saison et sont susceptibles d'acquérir la maladie au travail ou à l'extérieur du travail(192). Lorsque les TdeS sont infectés et présentent des symptômes d'infection respiratoire dus à l'influenza ou à d'autres agents pathogènes respiratoires, une forte proportion d'entre eux continuent à travailler(193,194). Les milieux de soins sont sujets à de nombreuses éclosions nosocomiales d'agents pathogènes respiratoires dont l'influenza. Bien qu'on n'ait pas quantifié leur contribution à ces éclosions, les TdeS pourraient en être parfois la source ou pourraient être impliqués dans la transmission d'influenza en milieu de soins. De telles éclosions ne sont pas sans conséquence. En plus des impacts sur la santé des TdeS et des patients, la présence d'éclosions peut nécessiter une gestion des admissions plus complexe, retarder les congés prévus et amener une gestion des ressources humaines difficile à cause d'un absentéisme au travail, et nécessiter la fermeture temporaire d'une unité de soins dans certains cas. De plus, en milieu fermé ou sur des unités de soins avec des patients à risque de complications, une prophylaxie entraînant des coûts additionnels pour le système de santé est souvent prescrite.

Le vaccin contre l'influenza fournit une protection directe aux TdeS qui est similaire à celle des autres personnes du même âge. Bien que les preuves scientifiques de l'impact indirect de la vaccination des TdeS sur la réduction de la maladie et de la mortalité chez les patients soient de faible qualité, il reste vraisemblable que cette vaccination prévienne des cas chez les patients et facilite la gestion des éclosions d'influenza en diminuant le nombre de cas. **Le CIQ recommande à tous les TdeS de se faire vacciner.**

De plus, en présence d'éclosions en milieu de soins, l'exclusion des TdeS malades jusqu'à la fin de la période de contagiosité est importante pour éviter la propagation des infections respiratoires dont l'influenza. Cette exclusion aurait l'avantage de prévenir la transmission non seulement de l'influenza, mais aussi d'autres agents pathogènes qui pourraient être la cause des symptômes respiratoires.

À la réunion du CIQ de décembre 2017, la définition suivante des TdeS a été retenue :

« toute personne qui donne des soins de santé ou qui entre **en contact étroit** avec les personnes à risque élevé, telles que définies par le PIIQ, soit dans un hôpital, en CHSLD, en clinique médicale ou dentaire, en CLSC, ou dans un autre milieu de vie ou de soins (par exemple médecin, infirmière, ambulancier, pharmacien, professionnel dentaire, étudiant en soins infirmiers ou en médecine, technicien de laboratoire, bénévole [liste non exhaustive]). Le terme inclut les stagiaires de la santé et

leurs professeurs. En plus des travailleurs mentionnés précédemment, ce terme regroupe aussi les premiers répondants qui donnent des soins ».

Comme les TdeS les plus susceptibles de transmettre l'influenza aux patients sont ceux qui sont symptomatiques et qui ont un contact rapproché avec les patients, **l'offre de vaccination devrait mettre la priorité sur les TdeS qui donnent des soins directs aux patients en centres hospitaliers et en CHSLD.** Par ailleurs, les TdeS qui présentent des symptômes d'infection respiratoire devraient prendre les mesures nécessaires pour prévenir la transmission aux patients, que cette infection soit due à l'influenza ou à un autre virus respiratoire.

*Vaccination des contacts de personnes présentant un risque élevé d'hospitalisation et de décès associés à l'influenza, autres que les TdeS*

Il y a peu de données qui indiquent que les personnes vaccinées contre l'influenza protègent leurs contacts communautaires de façon indirecte. Une revue systématique récente sur l'efficacité indirecte conférée par la vaccination en milieu communautaire n'a pu conclure à l'existence d'une telle protection et aux conditions nécessaires pour qu'elle puisse être observée(195). À ce jour, la seule étude de bonne qualité ayant démontré une protection indirecte a été menée dans une population huttérite où le réseau de contacts se limitait aux membres de la communauté et où la couverture vaccinale obtenue était très élevée(177). Par ailleurs, la majorité des études sur les effets indirects de l'immunisation contre l'influenza ont impliqué la vaccination des enfants. Il y a peu de données sur les effets indirects de la vaccination des adultes(195).

Il reste biologiquement plausible que l'on puisse protéger les personnes à risque élevé de complications de l'influenza en vaccinant leurs contacts étroits. Lorsqu'un membre d'un domicile présente une maladie infectieuse respiratoire, il y a un grand risque de transmission aux autres contacts domiciliaires. Ces contacts représentent la principale, sinon la seule source de contamination pour les personnes à risque élevé de complications qui ont peu ou pas de contacts à l'extérieur du domicile. Pour les personnes vulnérables qui ont beaucoup de contacts à l'extérieur du domicile, la vaccination de leurs contacts domiciliaires pourrait aussi contribuer à réduire le risque d'influenza, mais n'aura aucun impact sur l'ensemble des autres sources d'infection. Pour le patient qui a beaucoup de contacts à l'extérieur de la maison, la réduction relative du risque de grippe pourrait être faible, même si la réduction absolue du risque reste la même. Autrement dit, en vaccinant les contacts étroits des personnes à risque élevé de complications de l'influenza, on préviendra le même nombre d'infections au virus de l'influenza chez les personnes vulnérables avec peu ou pas de contacts à l'extérieur que chez les personnes avec beaucoup de contacts à l'extérieur.

En cohérence avec l'objectif de réduire la mortalité et la morbidité chez les personnes à risque élevé de complications, **le CIQ recommande aux personnes résidant sous le même toit et aux aidants naturels des personnes à risque élevé d'hospitalisation et de décès associés à l'influenza (incluant les enfants de moins de 6 mois) de se faire vacciner.**

### **Vaccination des femmes enceintes**

Le PIIQ recommande actuellement la vaccination de toutes les femmes enceintes avec conditions médicales associées à un risque élevé de complications liées à l'influenza. Pour les femmes enceintes en bonne santé, la vaccination est recommandée au 2<sup>e</sup> ou au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse. Une revue de la littérature publiée en 2009 a décrit les données existantes sur le fardeau de l'influenza chez les femmes enceintes avec comorbidités et celles en bonne santé, le risque pour le fœtus, les données immunologiques et l'efficacité du vaccin, la protection des bébés à la suite de la vaccination des femmes enceintes, ainsi que la sécurité des vaccins(196). Une augmentation du

risque de l'influenza saisonnière pendant le premier trimestre de la grossesse par rapport aux femmes non enceintes n'a pas été démontrée chez les femmes en bonne santé, alors que des données probantes existent quant à l'augmentation de ce risque à partir du 2<sup>e</sup> trimestre. Les auteurs concluent que la vaccination annuelle contre la grippe saisonnière pourrait être justifiée pendant toute la grossesse chez les femmes enceintes avec comorbidités, mais qu'elle n'est pas justifiée chez les femmes enceintes en début de la grossesse.

Un article récent a trouvé une association entre une vaccination au 1<sup>er</sup> trimestre et le risque d'avortement spontané(197). Cette étude souffre des plusieurs limites méthodologies sérieuses qui rendent ses conclusions très discutables. Cependant, elle illustre l'importance d'être prudent dans le contexte où il n'y a pas de preuves de risque augmenté d'influenza ou de ses complications durant le 1<sup>er</sup> trimestre. La position du CIQ reste donc inchangée par rapport à ce qui a été statué en réponse aux questions du groupe sur l'acte vaccinal en mars 2014 : « Pour les femmes enceintes en bonne santé, à cause de la paucité des données de sécurité de la vaccination au premier trimestre et du fardeau de l'influenza qui n'est pas plus élevé que chez les femmes non enceintes, il est recommandé d'attendre le second trimestre avant de recevoir le vaccin. Néanmoins, une femme enceinte sans problème de santé peut décider d'être vaccinée au premier trimestre pour sa propre protection, car il ne s'agit pas d'une contre-indication ».

**Le CIQ maintient sa recommandation de vacciner toutes les femmes enceintes avec maladies chroniques, quel que soit le stade de leur grossesse, de même que les femmes enceintes en bonne santé au 2<sup>e</sup> ou au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse.**

#### **Résidents des centres d'hébergement et de soins de longue durée et des ressources intermédiaires**

Pour les fins du présent exercice, les personnes vivant en centres d'hébergement et de soins de longue durée ou en ressources intermédiaires ont été considérées indistinctement étant donné le type de milieu où elles vivent.

Une analyse économique complète de la vaccination contre l'influenza chez ces résidents de ces milieux n'a pas été possible à cette étape étant donné le manque de données robustes sur la prévalence des maladies chroniques spécifiques et sur l'espérance de vie chez ces derniers, sur certaines composantes du fardeau de la maladie de même que sur l'efficacité du vaccin dans cette population. Malgré tout, il est possible d'affirmer que la morbidité et la mortalité associées à la grippe demeurent plus élevées dans cette population que dans les autres groupes. L'efficacité vaccinale pourrait y être moindre que dans d'autres populations, mais on s'attend néanmoins à ce que le vaccin confère à cette population vulnérable une certaine protection durant la majorité des saisons. L'acceptabilité et la faisabilité du programme dans ce groupe ne posent pas de problème actuellement étant donné que les couvertures vaccinales parmi les résidents des CHSLD au Québec dépassent les 80 %.

**Le CIQ recommande le maintien de la vaccination des résidents des centres d'hébergement et de soins de longue durée ou des ressources intermédiaires.**

#### **Vaccination des autres groupes inclus dans le PIIQ**

Les autres groupes inclus dans le PIIQ tels que les personnes vivant dans les communautés éloignées ou isolées ou les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) sous traitement prolongé à l'acide acétylsalicylique (voir le tableau 7 au point 8.1.3) n'ont pas fait l'objet d'une réévaluation dans l'avis présent, étant donné l'absence de données probantes pour ces groupes et le temps limité.

**Le CIQ recommande le maintien de la vaccination pour ces autres groupes inclus dans le PIIQ.****8.1.3 RÉSUMÉ DES CHANGEMENTS RECOMMANDÉS PAR LE CIQ**

Le tableau 7 résume les changements recommandés au PIIQ.

**Tableau 7 Groupes inclus actuellement dans le PIIQ et nouvelles recommandations du Comité sur l'immunisation du Québec**

Actuellement inclus	Nouvelles recommandations
<b>Les personnes à risque élevé d'hospitalisation et de décès associés à l'influenza en raison de leur âge ou de leur état de santé</b>	
Les enfants âgés de 6 à 23 mois	Retirer les enfants en bonne santé; pas de changement pour les enfants avec maladies chroniques
Les personnes âgées de 60 ans et plus	Retirer les personnes âgées de 60-74 ans en bonne santé; pas de changement pour les 60-74 ans avec maladies chroniques et pour les $\geq 75$ ans
Les personnes âgées de 6 mois et plus atteintes d'une maladie ou d'une condition chronique, selon les indications du Protocole d'immunisation du Québec (PIQ)	Maintien de la recommandation de vacciner
Les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) sous traitement prolongé à l'acide acétylsalicylique	Maintien de la recommandation de vacciner
Les résidents de tout âge des centres d'hébergement et de soins de longue durée et des ressources intermédiaires*	Maintien de la recommandation de vacciner
Les femmes enceintes présentant une maladie ou une condition chronique (le vaccin peut être administré quel que soit le stade de la grossesse)	Maintien de la recommandation de vacciner
Les femmes enceintes en bonne santé qui sont au 2 <sup>e</sup> ou au 3 <sup>e</sup> trimestre de la grossesse (13 semaines et plus)	Maintien de la recommandation de vacciner
Les personnes vivant dans les communautés éloignées ou isolées	Maintien de la recommandation de vacciner
Les voyageurs qui présentent une maladie ou une condition chronique et qui se rendront dans une région où les virus influenza circulent (région des tropiques : à l'année; hémisphère Sud : d'avril à septembre)	Maintien de la recommandation de vacciner
<b>Les personnes susceptibles de transmettre la grippe à des personnes à risque élevé d'hospitalisation et de décès associés à l'influenza</b>	
Les contacts domiciliaires des personnes à risque élevé de complications (incluant les enfants âgés de 0 à 6 mois) et les personnes qui prennent soin des personnes à risque élevé de complications (ex. : travailleurs en garderie)	Le CIQ recommande aux personnes résidant sous le même toit et aux aidants naturels des personnes à risque élevé d'hospitalisation et de décès associés à l'influenza (incluant les enfants de moins de 6 mois) de se faire vacciner
Les personnes, notamment les travailleurs de la santé qui, dans le cadre de leur travail ou de leurs activités, ont de nombreux contacts avec des personnes à risque élevé de complications	Le CIQ recommande à tous les TdeS <sup>1</sup> de se faire vacciner. L'offre de vaccination devrait mettre la priorité sur la vaccination des TdeS qui donnent des soins directs aux patients en centres hospitaliers et en CHSLD

\* Antérieurement appelés « Résidents de tout âge des centres d'accueil ou des établissements de soins de longue durée ».

<sup>1</sup> Définition recommandée pour un travailleur de la santé (TdeS) : « toute personne qui donne des soins de santé ou qui entre en contact étroit avec des personnes à risque élevé, telles que définies par le PIIQ, soit dans un hôpital, en CHSLD, en clinique médicale ou dentaire, en CLSC, ou dans un autre milieu de vie ou de soins (par exemple médecin, infirmière, ambulancier, pharmacien, professionnel dentaire, étudiant en soins infirmiers ou en médecine, technicien de laboratoire, bénévole [liste non exhaustive]). Le terme inclut les stagiaires de la santé et leurs professeurs. En plus des travailleurs mentionnés précédemment, ce terme regroupe aussi les premiers répondants qui donnent des soins ».

La population à risque élevé de complications et ciblée par les nouvelles recommandations en 2018 s'élève à environ 2,5 millions de personnes; pour une couverture vaccinale de 80 %, il faudra vacciner environ 2 millions de personnes (tableau 8).

**Tableau 8 Population estimée dans les groupes ciblés par la vaccination contre la grippe selon les nouvelles recommandations du CIQ et nombre de personnes à vacciner si une couverture vaccinale de 80 % était atteinte**

Les groupes principaux visés par le PIIQ	Population estimée en 2017 <sup>1</sup>	Nombre de personnes à vacciner pour une couverture vaccinale de 80 %
<b>Les personnes à risque élevé d'hospitalisation et de décès associés à l'influenza en raison de leur âge ou de leur état de santé</b>		
Personnes de 6 mois à 74 ans avec MC <sup>2</sup>	1 815 851	1 452 681
Personnes de 75 ans et plus <sup>3</sup>	664 463	531 570
<b>Total</b>	<b>2 480 314</b>	<b>1 984 251</b>

<sup>1</sup> Estimation de la population du Québec par âge au 1<sup>er</sup> juillet 2017, Institut de la statistique du Québec.

<sup>2</sup> Pour calculer la population avec MC, la proportion d'enfants avec MC estimée à partir des enquêtes cas-témoins menées en 2010, tel que rapporté par les parents des enfants choisis de façon aléatoire dans la population québécoise lors des entrevues téléphoniques a été utilisée(29,30). Parmi les adultes, la proportion de MC dans les différents sous-groupes est calculée à partir de données sur la présence de MC rapportées dans l'Enquête québécoise sur la vaccination contre la grippe saisonnière et le pneumocoque de 2015-2016 (Manale Ouakki, communication personnelle). Voir aussi point 3.2. Les proportions détaillées de MC par groupe d'âge qui ont servi au calcul du nombre de personnes à vacciner peuvent être consultées à l'annexe 6.1A

<sup>3</sup> Ce nombre inclut les 37 365 résidents de tout âge des centres d'hébergement et de soins de longue durée et des ressources intermédiaires. Source : MSSS, Rapport statistique annuel des centres hospitaliers et des centres d'hébergement et de soins de longue durée et d'activités en CLSC (Formulaire AS-478). MSSS, production DGASA février 2017.



## 9 Autres considérations

Une révision détaillée des différents aspects du PIIQ (stratégies d'immunisation, faisabilité, acceptabilité, équité, considérations éthiques, légales et politiques) a été réalisée en 2007(1). Cette révision avait été effectuée dans une perspective d'un élargissement progressif du PIIQ. Dans la révision présente du PIIQ, les efforts ont été mis sur les éléments récents qui ont amené un questionnement de l'impact espéré du PIIQ dans son format actuel. Certains de ces éléments ont été discutés dans les sections précédentes lorsque c'était pertinent. Cette section ajoute certaines considérations non mentionnées jusqu'à ce point dans ce document.

### 9.1 Poids attribué à l'analyse économique dans la prise de décision

---

L'analyse économique réalisée présente un ordre de rentabilité (mesurée par le coût-efficacité) du PIIQ dans les différents groupes d'âge. La rentabilité économique est un élément parmi plusieurs autres à considérer. Plusieurs réflexions récentes remettent en question le poids important attribué aux résultats des analyses économiques dans la totalité des éléments ayant un impact sur les décisions d'accepter ou non des changements dans un programme de vaccination et soulignent le besoin de tenir compte de plusieurs éléments(155,198,199). Par exemple, le fardeau de la maladie attribuable à l'influenza est important, mais on pourrait s'interroger sur le poids attribué à la prévention des consultations par rapport à celui de la prévention des hospitalisations et des décès. Steven Black(198) remet d'ailleurs en question le fait que les programmes plus rentables soient privilégiés par rapport aux programmes qui réduisent la morbidité sévère et la mortalité, mais qui n'ont pas nécessairement une rentabilité jugée acceptable et mentionne le risque de l'instrumentalisation des vaccins en un outil de rentabilité au lieu de les considérer à juste titre comme une intervention de santé publique ciblant la souffrance humaine, les décès et l'incapacité.

Dans un document récent de l'OMS sur les différents arguments pour et contre l'utilisation des seuils de coût-efficacité, les auteurs attirent l'attention sur la possibilité de prise de mauvaises décisions si les processus décisionnels des pays ne tiennent pas compte des spécificités de chaque pays et de l'incertitude des modèles utilisés(200). Ils soulignent que les résultats des évaluations économiques devraient être pris en compte en parallèle avec d'autres considérations comme l'impact budgétaire et la faisabilité, dans le cadre d'un processus décisionnel transparent, cohérent et équitable.

### 9.2 Caractéristiques et sécurité des vaccins

---

Des recherches sont en cours pour améliorer les technologies de production des vaccins contre l'influenza, mais il faudra plusieurs années avant d'en voir les fruits. Il est peu probable que les coûts des vaccins diminueront; les nouveaux vaccins coûtent plus cher sans nécessairement offrir un grand avantage par rapport aux anciens vaccins. En même temps, certains effets indésirables à la suite de la vaccination contre la grippe ont été mis en évidence récemment et font l'objet de recherche approfondie. Dans une revue récente de la sécurité des vaccins contre la grippe, un total de 108 vaccins avec des noms uniques de produit ont été identifiés dans la dernière décennie(201). Certains des effets indésirables sont spécifiques à certaines formulations des vaccins et d'autres pourraient être des phénomènes plus généraux.

Les effets secondaires à court terme du vaccin contre la grippe sont généralement mineurs et ces vaccins sont considérés sécuritaires(108,109). Cependant, étant donné que ces vaccins sont reformulés annuellement, des manifestations cliniques inhabituelles (MCI) inattendues peuvent survenir pour certaines formulations du vaccin telles que le syndrome oculo-respiratoire rapporté en Europe(202) et au Canada(203), le syndrome Guillain-Barré rapporté pour les vaccins produits en 1976 (risque de 1 /100 000) et pour les vaccins pandémiques de 2009 (risque de 1 /1-3M)(201,204), la narcolepsie rapportée à la suite de l'administration d'une formulation du vaccin pandémique de 2009(205), ou une réactogénicité importante rapportée en Australie pendant la saison 2015-2016(206). La plupart de ces effets sont rares.

Plusieurs publications récentes ont observé un impact négatif de la vaccination répétée sur l'EV(207–209). Ce phénomène a été rapporté pour la première fois il y a 40 ans(210). À la suite d'une vaccination répétée, on observe parfois une protection moindre que lors d'une première vaccination, mais meilleure qu'en absence de vaccination(207,211). En 2014-2015, on a observé au Canada, en Italie et au Japon une augmentation du risque de la maladie à la suite de la vaccination répétée(212). Dans d'autres circonstances, la vaccination répétée pourrait améliorer l'EV. Une revue récente de la littérature depuis les années 1970 accompagnée d'une méta-analyse des études présentant l'EV entre 2010-2011 et 2014-2015 montre une hétérogénéité importante des effets de la vaccination répétée pour différentes saisons et différents sous-types du virus de l'influenza(213). L'absence de constance dans les observations sur l'impact de la vaccination répétée ne signifie pas qu'il s'agisse simplement de variation aléatoire. Certaines hypothèses ont été proposées pour expliquer la variabilité des résultats, telles que « le péché antigénique originel » (*original antigenic sin*)(214) ou la distance antigénique entre les souches vaccinales et les souches épidémiques(215), mais cela reste pour le moment spéculatif.

Finalement, un autre effet mis en évidence récemment est la possibilité d'induction de mutations lors de la culture sur œufs du virus de l'influenza dans le cadre de la production des vaccins. Ces mutations peuvent modifier l'antigénicité de la souche vaccinale par rapport à la souche choisie pour la production et, par conséquent, avoir comme résultat une moindre EV, tel que rapporté pour la saison 2012-2013(216) et 2016-2017(217).

### 9.3 Acceptabilité

---

Les nouvelles recommandations du CIQ vont à l'encontre des recommandations nord-américaines. Dans ce contexte, l'avis sur la révision du PIIQ a été envoyé aux différentes associations professionnelles qui représentent les principaux intervenants auprès de la population québécoise pour obtenir leurs commentaires (la Société québécoise de gériatrie (SQG), l'Association des médecins gériatres du Québec (AMGQ), la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ), l'Association des pédiatres du Québec (APQ), l'Ordre des infirmières et des infirmiers du Québec (OIIQ), l'Association des spécialistes en médecine préventive du Québec (ASMPQ) et l'Association des médecins microbiologistes-infectiologues du Québec (AMMIQ)). Toutes les associations ayant répondu (la SGQ, la FMOQ, l'APQ, l'OIIQ, l'ASMPQ, et l'AMMIQ) ont exprimé leur accord avec les recommandations du CIQ. Les commentaires et suggestions reçus ont été intégrés à la version finale de l'avis.



## 9.4 Capacité d'évaluation du programme

L'analyse économique du PIIQ a été confrontée à plusieurs défis, entre autres au manque de données sur plusieurs des composantes nécessaires à une telle analyse. Pour les hospitalisations attribuables à l'influenza, l'existence d'une étude prospective dans 4 hôpitaux de soins aigus au Québec depuis plusieurs années a permis d'extrapoler certaines données au niveau de toute la province. Cependant, la taille d'échantillon de cette étude est limitée et elle est souvent confrontée à un manque de puissance pour les analyses stratifiées.

L'impact sur la morbidité ambulatoire a été difficile à évaluer étant donné que les données québécoises existantes ne sont pas spécifiques. Actuellement, le nombre de personnes consultant pour un SAG pour lesquelles un prélèvement est fait dans le cadre de la surveillance du réseau des groupes de médecine de famille (GMF) au Québec reste minime et ne permet pas de calculer des taux populationnels.

Les données sur les éclosions dans les CHSLD ont été très utiles, mais souvent les rapports à ce sujet étaient incomplets ou étaient remplis de façon différente selon les régions. De plus, on ne sait pas dans quelle mesure les décès déclarés lors des éclosions sont tous dus à l'influenza, étant donné que dans certaines éclosions seulement les premiers cas font l'objet d'une confirmation diagnostique, et que beaucoup d'autres virus respiratoires peuvent circuler pendant la saison grippale et peuvent aussi causer des décès.

Les enquêtes existantes ont permis d'obtenir des données sur les maladies chroniques et les couvertures vaccinales, mais des informations n'étaient pas disponibles pour tous les sous-groupes.

La révision du PIIQ en 2007 avait mentionné le besoin d'une infrastructure permanente qui permettrait de suivre ce programme dans tous ses aspects et de le réviser de façon systématique à la lumière de nouvelles connaissances. En 2017, ce besoin est encore plus justifié par l'avancement rapide des nouvelles technologies de production de vaccins, l'amélioration des méthodes de diagnostic des infections respiratoires et de l'estimation du fardeau attribuable à l'influenza, ainsi que l'évolution des méthodes d'estimation de l'EV.

À la suite de la rédaction de ce rapport, plusieurs éléments qui ont besoin d'être mieux expliqués ou mis en place ont été mis en évidence :

- Le rôle de l'influenza par rapport à celui des autres virus respiratoires dans la morbidité et la mortalité parmi les résidents des CHSLD;
- L'estimation des couvertures vaccinales parmi les patients avec des maladies chroniques sévères;
- L'estimation de la proportion de différentes maladies chroniques dans des strates d'âge plus étroites, à tout le moins dans les groupes d'âge examinés dans le présent avis;
- L'identification des meilleures stratégies pour rejoindre les divers groupes cibles, y compris la possibilité de vaccination des personnes à risque dans les milieux où elles sont suivies;
- L'estimation du coût de l'administration du vaccin contre la grippe selon les différents groupes cibles et les différents milieux;
- L'estimation de l'efficacité du vaccin contre la grippe à prévenir les hospitalisations lors de chaque saison grippale de façon plus précise;
- Le renforcement de la surveillance des épidémies annuelles d'influenza et de leur impact sanitaire;

- L'accès aux données sur les doses du vaccin antigrippal administrées par groupe d'âge et présence de MC; un registre de vaccination contenant des informations complètes et détaillées pourrait améliorer la qualité des informations sur les CV ainsi que sur les types de vaccins reçus qui sont présentement recueillies lors des enquêtes populationnelles;
- La clarification du rôle de l'influenza dans les hospitalisations et les décès non respiratoires.

Certaines de ces questions pourraient être répondues en utilisant les données générées par l'étude prospective dans les hôpitaux québécois, mais il faudrait des ressources additionnelles, afin d'augmenter la taille de l'échantillon de cette étude. La morbidité attribuable à l'influenza pourrait être évaluée en utilisant les données de l'étude prospective conjointement avec les banques administratives québécoises (MED-ÉCHO et fichier des décès) et les données provinciales de surveillance des virus respiratoires. Des groupes de travail pourraient être créés pour se pencher sur d'autres questions telles que la quantification du rôle de l'influenza dans les CHSLD, ou l'identification des meilleures stratégies pour rejoindre les groupes visés par le PIIQ.

En parallèle, le suivi de l'évolution des connaissances concernant l'efficacité de différentes formulations des vaccins contre l'influenza et de la sécurité des vaccins à court et à long terme dans différents groupes de population devrait continuer, cela afin de pouvoir en tenir compte dans les futures évaluations économiques.

## 10 Recommandations du CIQ

À la lumière de l'évaluation des données scientifiques disponibles au début 2018 sur le fardeau de l'influenza, l'efficacité vaccinale, les couvertures vaccinales, de même que des résultats de l'évaluation économique et des autres éléments considérés, le CIQ formule les recommandations suivantes :

- 1) Confirmer l'objectif principal du PIIQ de réduire les hospitalisations et les décès associés à l'influenza.
- 2) Maintenir une stratégie de vaccination ciblée sur les personnes à risque élevé d'hospitalisation et de décès et de mettre la priorité sur l'atteinte d'une couverture vaccinale d'au moins 80 % dans ces groupes.
- 3) Retirer de la liste des groupes à risque élevé d'hospitalisation et de décès associés à l'influenza les enfants de 6-23 mois ainsi que les adultes de 60-74 ans en bonne santé, mais de maintenir le reste des groupes inclus actuellement dans le PIIQ. Ces retraits ne visent certainement pas à générer des économies en coupant sur le coût du programme puisqu'il faudra administrer le même nombre de vaccins annuellement pour augmenter la couverture vaccinale à au moins 80 % dans les groupes à risque.
- 4) Concentrer les efforts de promotion et d'amélioration des services de vaccination sur les personnes les plus à risque d'hospitalisation et de décès associés à l'influenza.
- 5) Le CIQ recommande à tous les travailleurs de la santé de se faire vacciner. La priorité dans l'offre de vaccination devrait être mise sur les travailleurs de la santé qui donnent des soins directs aux patients en centres hospitaliers et en CHSLD.
- 6) Le CIQ recommande aux personnes résidant sous le même toit et aux aidants naturels des personnes à risque élevé d'hospitalisation et de décès associés à l'influenza (incluant les enfants de moins de 6 mois) de se faire vacciner.
- 7) Mettre en place une infrastructure permanente pour évaluer de façon continue les aspects importants du PIIQ (fardeau, efficacité vaccinale, couverture vaccinale et impact du programme) de façon à pouvoir apporter rapidement des ajustements à la planification et à la mise en œuvre du PIIQ lorsque requis. (Recommandation formulée en 2007 également).



## 11 Conclusion

Les connaissances scientifiques concernant le fardeau de la maladie et l'efficacité de la vaccination antigrippale ont grandement évolué au cours des 10 dernières années. La quantification du fardeau de la maladie dans les différents groupes a été améliorée, l'EV a été revue à la baisse et des questionnements ont été soulevés sur l'effet de la vaccination répétée. Le rapport actuel propose de maintenir un programme ciblé sur les personnes à haut risque d'hospitalisation et de décès associés à l'influenza et de mettre la priorité sur l'atteinte d'une couverture vaccinale optimale chez ces dernières.



## Références

1. Valiquette L, Guay M, Camara B, Boulianne N, Boucher F, De Wals P, *et al.* Programme d'immunisation contre l'influenza du Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2007 janv, 184 p.
2. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, *et al.* A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 Feb 2011;52(3):301-12.
3. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, *et al.* Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep.* 31 juill 2009;58(RR-8):1-52.
4. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec. 6e édition, [En ligne]. <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/publication.nsf/4b1768b3f849519c852568fd0061480d/6335dde40226af59852575cc0048804d?OpenDocument>. 2017.
5. Gouvernement du Canada. Financement public pour la vaccination contre la grippe selon la province ou le territoire (en date de septembre 2017)[En ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/renseignements-immunisation-provinces-et-territoires/financement-public-pour-vaccination-contre-grippe-selon-province-ou-territoire.html> (page consultée le 5 octobre 2017).
6. European Center for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination in Europe Vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for eight influenza seasons 2007-2008 to 2014-2015 [On line] <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/seasonal-influenza-vaccination-antiviral-use-europe.pdf> (page accessed October 5, 2017).
7. Public Health England. Winter flu – what's new for next season [On line] [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/603798/vaccine\\_update\\_260\\_March2017.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/603798/vaccine_update_260_March2017.pdf) (page accessed October 5, 2017).
8. Australian Government. Influenza (Flu) [On line]: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-influenza> (page accessed October 5, 2017).
9. World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012[On line] <http://who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1> (page accessed October 5, 2017).
10. Boulianne N, Audet D, Ouakki M, Guay M, Duval B, De Serres G. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants québécois en 2006. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2007, 104 p.
11. Boulianne N, Bradet R, Audet D, Deceuninck G. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2008. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2009, 205 p.
12. Boulianne N, Bradet R, Audet D, Ouakki M, Guay M, De Serres G, *et al.* Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2010. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2011, 98 p.
13. Boulianne N, Bradet R, Audet D, Ouakki M, De Serres G, Guay M, *et al.* Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2012. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2013, 195 p.

14. Boulianne N, Audet D, Ouakki M, Dubé E, De Serres G, Guay M. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2014. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2015, 151 p.
15. Kiely M, Boulianne N, Ouakki M, Audet D, Gariépy M-C, Guay M, *et al.* Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2016. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2018, 122 p.
16. Flores J, Douville Fradet M, Côté L, Guay M, Haché M, Boulianne N, *et al.* Enquête québécoise sur les couvertures vaccinales contre l'influenza et le pneumocoque, 2001-2002. Montréal, Québec: Institut de la statistique du Québec et Institut national de santé publique du Québec; 2003, 80 p.
17. Guay M, Dubé G, Côté L, Valiquette L, Boulianne N, Douville Fradet M, *et al.* Enquête québécoise sur les couvertures vaccinales contre l'influenza et le pneumocoque 2003-2004. Québec: Institut de la statistique du Québec; 2004 Nov, 39 p.
18. Guay M, Côté L. Enquête québécoise sur les couvertures vaccinales contre l'influenza et le pneumocoque 2005-2006. Montréal: Institut de la statistique et Institut national de la santé publique du Québec; 2006, 46 p.
19. Guay M, Côté L, Boulianne N, Landry M, Markowski F. Enquête québécoise sur les couvertures vaccinales contre l'influenza et le pneumocoque [Internet]. Québec: Institut de la statistique du Québec; 2008 nov, 57 p.
20. Dubé E, Kiely M, Defay F, Guay M, Boulianne N, Sauvageau C, *et al.* Enquête québécoise sur la vaccination contre la grippe A(H1N1), la grippe saisonnière et le pneumocoque. Québec: Institut national de santé publique du Québec et ministère de la Santé et des Services sociaux; 2011, 123 p.
21. Dubé E, Defay F, Kiely M, Guay M, Boulianne N, Sauvageau C, *et al.* Enquête québécoise sur la vaccination contre la grippe saisonnière, le pneumocoque et la rougeole en 2012. Québec: Institut national de santé publique du Québec et ministère de la Santé et des Services sociaux; 2013, 137 p.
22. Dubé E, Gagnon D, Zhou Z, Guay M, Boulianne N, Sauvageau C, *et al.* Enquête québécoise sur la vaccination contre la grippe saisonnière et le pneumocoque, 2014. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2014 déc, 85 p.
23. Dubé E, Kiely M, Ouakki M, Sauvageau C, Guay M, Boulianne N, *et al.* Enquête québécoise sur la vaccination contre la grippe saisonnière et le pneumocoque et sur les déterminants de la vaccination, 2016 [Internet]. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2016, 103 p.
24. Gilca R, Douville Fradet M, Amini R, De Serres G, Boulianne N, Charest H, *et al.* Hospitalisations et complications attribuables à l'influenza : rapport de l'étude 2011-2012 [Internet]. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2013, 48 p.
25. Gilca R, Douville Fradet M, Amini R, De Serres G, Boulianne N, Charest H, *et al.* Hospitalisations et complications attribuables à l'influenza : rapport de l'étude 2012-2013 [Internet]. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2013 oct, 60 p.
26. Gilca R, Douville Fradet M, Amini R, De Serres G, Boulianne N, Charest H, *et al.* Hospitalisations et complications attribuables à l'influenza: rapport de l'étude 2013-2014. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2015, 28 p.
27. Gilca R, Douville Fradet M, Amini R, De Serres G, Boulianne N, Charest H, *et al.* Hospitalisations et complications attribuables à l'influenza : rapport de surveillance 2014-2015. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2015 nov, 32 p.



28. Douville Fradet M, Amini R, Gilca R, De Serres G, Charest H, Rouleau I. Hospitalisations et complications attribuables à l'influenza : rapport de surveillance 2015-2016. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2017, 32 p.
29. Gilca R, Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, Sauvageau C, Quach C, *et al.* Effectiveness of Pandemic H1N1 Vaccine Against Influenza-Related Hospitalization in Children. *Pediatrics*. nov 2011;128(5):e1084-91.
30. Skowronski DM, De Serres G, Crowcroft NS, Janjua NZ, Boulianne N, Hottes TS, *et al.* Association between the 2008-09 seasonal influenza vaccine and pandemic H1N1 illness during Spring-Summer 2009: four observational studies from Canada. *PLoS Med*. 2010;7(4):e1000258.
31. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, *et al.* Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 8 Jan 2003;289(2):179-86.
32. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, *et al.* Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*. 15 Sept 2004;292(11):1333-40.
33. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, Steiner C, *et al.* Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis*. May 2012;54(10):1427-36.
34. Schanzer DL, Tam TW, Langley JM, Winchester BT. Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999. *Epidemiol Infect*. oct 2007;135(7):1109-16.
35. Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Hospitalization attributable to influenza and other viral respiratory illnesses in Canadian children. *Pediatr Infect J*. Sept 2006;25(9):795-800.
36. Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Role of influenza and other respiratory viruses in admissions of adults to Canadian hospitals. *Influenza Respir Viruses*. Jan 2008;2(1):1-8.
37. Schanzer DL, Sevenhuysen C, Winchester B, Mersereau T. Estimating influenza deaths in Canada, 1992-2009. *PLoS One*. 2013;8(11):e80481.
38. Kostova D, Reed C, Finelli L, Cheng P-Y, Gargiullo PM, Shay DK, *et al.* Influenza Illness and Hospitalizations Averted by Influenza Vaccination in the United States, 2005-2011. *PLoS One*. 2013;8(6):e66312.
39. Reed C, Chaves SS, Daily Kirley P, Emerson R, Aragon D, Hancock EB, *et al.* Estimating influenza disease burden from population-based surveillance data in the United States. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118369.
40. Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, Miller MA, Jackson LA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis*. Oct 2007;7(10):658-66.
41. Foppa IM, Hossain MM. Revised estimates of influenza-associated excess mortality, United States, 1995 through 2005. *Emerg Themes Epidemiol*. 2008;5(26):doi: 10.1186/1742-7622-5-26.
42. Jackson ML, Peterson D, Nelson JC, Greene SK, Jacobsen SJ, Belongia EA, *et al.* Using winter 2009-2010 to assess the accuracy of methods which estimate influenza-related morbidity and mortality. *Epidemiol Infect*. August 2015;143(11):2399-407.
43. Gilca R, De Serres G, Skowronski D, Boivin G, Buckeridge DL. The need for validation of statistical methods for estimating respiratory virus-attributable hospitalization. *Am J Epidemiol*. 1 Oct 2009;170(7):925-36.

44. Yang L, Chiu SS, Chan KP, Chan KH, Wong WH, Peiris JS, *et al.* Validation of statistical models for estimating hospitalization associated with influenza and other respiratory viruses. *PloS One*. 2011;6(3):e17882.
45. Gilca R, Douville-Fradet M, Amini R, De Serres G, Boulianne N. Estimation des hospitalisations attribuables à l'influenza selon différentes méthodes. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2015 nov, 17 p.
46. Li L, Wong JY, Wu P, Bond HS, Lau EHY, Sullivan SG, *et al.* Heterogeneity in Estimates of the Impact of Influenza on Population Mortality: A Systematic Review. *Am J Epidemiol*. 2018 Feb 1;187(2):378-388
47. Mangtani P, Hajat S, Kovats S, Wilkinson P, Armstrong B. The association of respiratory syncytial virus infection and influenza with emergency admissions for respiratory disease in London: an analysis of routine surveillance data. *Clin Infect Dis*. 1 March 2006;42(5):640-6.
48. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, *et al.* Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis*. 2002;185(2):147-52.
49. O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, Thompson WW, Kleinman K, McAdam A, *et al.* Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics*. March 2004;113(3 Pt 1):585-93.
50. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, *et al.* The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med*. 6 Jul 2006;355(1):31-40.
51. Kwong JC, Stukel TA, Lim J, McGeer AJ, Upshur RE, Johansen H, *et al.* The effect of universal influenza immunization on mortality and health care use. *PLoS Med*. 28 Oct 2008;5(10):e211.
52. Fowlkes A, Dasgupta S, Chao E, Lemmings J, Goodin K, Harris M, *et al.* Estimating influenza incidence and rates of influenza-like illness in the outpatient setting. *Influenza Respir Viruses*. Sept 2013;7(5):694-700.
53. Fowlkes A, Giorgi A, Erdman D, Temte J, Goodin K, Di Lonardo S, *et al.* Viruses associated with acute respiratory infections and Influenza-like illness among outpatients from the Influenza Incidence Surveillance Project, 2010-2011. *J Infect Dis*. 26 Jan 2014;209(11):1715-25.
54. Fowlkes A, Steffens A, Temte J, Di Lonardo S, McHugh L, Martin K, *et al.* Incidence of medically attended influenza during pandemic and post-pandemic seasons through the Influenza Incidence Surveillance Project, 2009–13. *Lancet Respir Med*. 2015;3(9):709-18.
55. Simpson MD, Kieke BA, Sundaram ME, McClure DL, Meece JK, Sifakis F, *et al.* Incidence of Medically Attended Respiratory Syncytial Virus and Influenza Illnesses in Children 6–59 Months Old During Four Seasons. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(2):ofw081.
56. Cromer D, van Hoek AJ, Jit M, Edmunds WJ, Fleming D, Miller E. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy. *J Infect*. Apr 2014;68(4):363-71.
57. Szilagyi PG, Blumkin A, Treanor JJ, Gallivan S, Albertin C, Lofthus GK, *et al.* Incidence and viral aetiologies of acute respiratory illnesses (ARIs) in the United States: a population-based study. *Epidemiol Infect*. 2016;144(10):2077-86.

58. An der Heiden M, Buchholz U. Estimation of influenza-attributable medically attended acute respiratory illness by influenza type/subtype and age, Germany, 2001/02-2014/15. *Influenza Other Respir Viruses*. March 2017;11(2):110-21.
59. van Beek J, Veenhoven RH, Bruin JP, van Boxtel RAJ, de Lange MMA, Meijer A, *et al*. Influenza-like Illness Incidence Is Not Reduced by Influenza Vaccination in a Cohort of Older Adults, Despite Effectively Reducing Laboratory-Confirmed Influenza Virus Infections. *J Infect Dis*. 15 August 2017;216(4):415-24.
60. Jackson ML, Phillips CH, Benoit J, Jackson LA, Gaglani M, Murthy K, *et al*. Burden of medically attended influenza infection and cases averted by vaccination - United States, 2013/14 through 2015/16 influenza seasons. *Vaccine*. 25 2018;36(4):467-72.
61. Fleming DM, Taylor RJ, Haguinet F, Schuck-Paim C, Logie J, Webb DJ, *et al*. Influenza-attributable burden in United Kingdom primary care. *Epidemiol Infect*. 2016;144(3):537-47.
62. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, *et al*. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;23(347):f5061.
63. Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, Ziegler T, Vainionpää R, Vuorinen T, *et al*. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis*. 2004;190(8):1369-73.
64. O'Brien BJ, Goeree R, Blackhouse G, Smieja M, Loeb M. Oseltamivir for Treatment of Influenza in Healthy Adults: Pooled Trial Evidence and Cost-Effectiveness Model for Canada. *Value Health*. 2003;6(2):116-25.
65. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015;385(9979):1729-37.
66. Esposito S, Cantarutti L, Molteni CG, Daleno C, Scala A, Tagliabue C, *et al*. Clinical manifestations and socio-economic impact of influenza among healthy children in the community. *J Infect*. May 2011;62(5):379-87.
67. Dutkowski R. Oseltamivir in seasonal influenza: cumulative experience in low- and high-risk patients. *J Antimicrob Chemother*. Apr 2010;65 Suppl 2:ii11-ii24.
68. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 9 Apr 2014;348:g2545.
69. Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, Ziegler T, Vainionpää R, Vuorinen T, *et al*. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis*. 15 Oct 2004;190(8):1369-73.
70. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 2 May 2015;385(9979):1729-37.
71. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, *et al*. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med*. 2000;342(4):232-9.
72. Beard F, McIntyre P, Gidding H, Watson M. Influenza related hospitalisations in Sydney, New South Wales, Australia. *Arch Child*. Jan 2006;91(1):20-5.
73. Newall AT, Scuffham PA. Influenza-related disease: the cost to the Australian healthcare system. *Vaccine*. 9 Dec 2008;26(52):6818-23.

74. Coffin SE, Zaoutis TE, Rosenquist AB, Heydon K, Herrera G, Bridges CB, *et al.* Incidence, complications, and risk factors for prolonged stay in children hospitalized with community-acquired influenza. *Pediatrics*. Apr 2007;119(4):740-8.
75. Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, Bramley A, Reingold A, Gershman K, *et al.* Burden of seasonal influenza hospitalization in children, United States, 2003 to 2008. *J Pediatr*. Nov 2010;157(5):808-14.
76. Bennet R, Hamrin J, Wirgart BZ, Östlund MR, Örtqvist A, Eriksson M. Influenza epidemiology among hospitalized children in Stockholm, Sweden 1998–2014. *Vaccine*. 2016;34(28):3298-302.
77. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis*. March 2000;181(3):831-7.
78. Mullooly JP, Bridges CB, Thompson WW, Chen J, Weintraub E, Jackson LA, *et al.* Influenza- and RSV-associated hospitalizations among adults. *Vaccine*. 15 Jan 2007;25(5):846-55.
79. Schanzer DL, McGeer A, Morris K. Statistical estimates of respiratory admissions attributable to seasonal and pandemic influenza for Canada. *Influenza Respir Viruses*. Sept 2013;7(5):799-808.
80. Millman AJ, Reed C, Kirley PD, Aragon D, Meek J, Farley MM, *et al.* Improving Accuracy of Influenza-Associated Hospitalization Rate Estimates. *Emerg Infect Dis*. Sept 2015;21(9):1595-601.
81. Dao CN, Kamimoto L, Nowell M, Reingold A, Gershman K, Meek J, *et al.* Adult hospitalizations for laboratory-positive influenza during the 2005-2006 through 2007-2008 seasons in the United States. *J Infect Dis*. 15 Sept 2010;202(6):881-8.
82. Gouvernement du Canada. Rapports hebdomadaires d'influenza [En ligne] <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/flu-influenza/influenza-surveillance/weekly-influenza-reports.html>.
83. Gouvernement du Canada. Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2017-2018 [En ligne] [https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-declaration-vaccination-antigrippale-2017-2018.html?\\_=undefined&wbdisable=true#ep](https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-declaration-vaccination-antigrippale-2017-2018.html?_=undefined&wbdisable=true#ep).
84. Gilca R, Amini R, Douville-Fradet M, Charest H, Dubuque J, Boulianne N, *et al.* Other respiratory viruses are important contributors to adult respiratory hospitalizations and mortality even during peak weeks of the influenza season. *Open Forum Infect Dis*. Sept 2014;1(2):ofu086.
85. Skowronski D, Chambers C, Sabaiduc S, De Serres G, Dickinson J, Winter A, *et al.* Interim estimates of 2014/15 vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) from Canada's Sentinel Physician Surveillance Network, January 2015. *Euro Surveill*. 2015;20(4):1-18.
86. Gilca R, Skowronski DM, Douville-Fradet M, Amini R, Boulianne N, Rouleau I, *et al.* Mid-season estimates of influenza vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) hospitalization in the elderly in Quebec, Canada, January 2015. *PloS One*. 2015;10(7):e0132195.
87. Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, Denaxas S, Thomas SL, Timmis AD, *et al.* Influenza infection and risk of acute myocardial infarction in England and Wales: a CALIBER self-controlled case series study. *J Infect Dis*. 1 Dec 2012;206(11):1652-9.
88. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J*. Jan 2008;29(1):96-103.

89. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, Rahman B, Newall AT, Macintyre CR. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart Br Card Soc*. Nov 2015;101(21):1738-47.
90. Blackburn RM, Zhao H, Pebody R, Hayward AC, Warren-Gash C. Laboratory-confirmed respiratory infections as predictors of hospital admission for myocardial infarction and stroke: time-series analysis of English data for 2004-2015. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 6 Jan 2018.
91. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, *et al*. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 25 2018;378(4):345-53.
92. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, *et al*. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 23 Oct 2013;310(16):1711-20.
93. Loomba RS, Aggarwal S, Shah PH, Arora RR. Influenza vaccination and cardiovascular morbidity and mortality: analysis of 292,383 patients. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. Sept 2012;17(3):277-83.
94. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. Oct 2009;9(10):601-10.
95. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 5 May 2015;(5):CD005050.
96. LeBras MH, Barry AR. Influenza Vaccination for Secondary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Can J Hosp Pharm*. Feb 2017;70(1):27-34.
97. Fröbert O, Götberg M, Angerås O, Jonasson L, Erlinge D, Engström T, *et al*. Design and rationale for the Influenza vaccination After Myocardial Infarction (IAMI) trial. A registry-based randomized clinical trial. *Am Heart J*. Jul 2017;189:94-102.
98. Kuster SP, Drews S, Green K, Blair J, Davis I, Downey J, *et al*. Epidemiology of influenza-associated hospitalization in adults, Toronto, 2007/8. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. Jul 2010;29(7):835-43.
99. McNeil S, Shinde V, Andrew M, Hatcher T, Leblanc J, Ambrose A, *et al*. Interim estimates of 2013/14 influenza clinical severity and vaccine effectiveness in the prevention of laboratory-confirmed influenza-related hospitalisation, Canada, February 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(9): pii: 20729.
100. Matias G, Taylor R, Haguinet F, Schuck-Paim C, Lustig R, Shinde V. Estimates of mortality attributable to influenza and RSV in the United States during 1997–2009 by influenza type or subtype, age, cause of death, and risk status. *Influenza Respir Viruses*. 2014;8(5):507-15.
101. Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, *et al*. Influenza-Associated deaths among children in the United-States, 2003-2004. *N Engl J Med*. 15 Dec 2005;353(24):2559-67.
102. Shang M, Blanton L, Brammer L, Olsen SJ, Fry AM. Influenza-Associated Pediatric Deaths in the United States, 2010-2016. *Pediatrics*. Apr 2018;141(4).
103. Wong KK, Jain S, Blanton L, Dhara R, Brammer L, Fry AM, *et al*. Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004-2012. *Pediatrics*. Nov 2013;132(5):796-804.

104. Nielsen J, Mazick A, Glismann S, Mølbak K. Excess mortality related to seasonal influenza and extreme temperatures in Denmark, 1994-2010. *BMC Infect Dis.* 16 Dec 2011;11:350.
105. Cohen C, Simonsen L, Kang J-W, Miller M, McAnerney J, Blumberg L, *et al.* Elevated influenza-related excess mortality in South African elderly individuals, 1998-2005. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 Dec 2010;51(12):1362-9.
106. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, *et al.* Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet.* 2018 Mar 31;391(10127):1285-1300
107. Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, Santibanez TA, O'Halloran A, Lu P-J, *et al.* Influenza Vaccine Effectiveness Against Pediatric Deaths: 2010-2014. *Pediatrics.* May 2017;139(5):pii: e20164244.
108. Wu P, Goldstein E, Ho LM, Yang L, Nishiura H, Wu JT, *et al.* Excess mortality associated with influenza A and B virus in Hong Kong, 1998-2009. *J Infect Dis.* 15 Dec 2012;206(12):1862-71.
109. Wu P, Presanis AM, Bond HS, Lau EHY, Fang VJ, Cowling BJ. A joint analysis of influenza-associated hospitalizations and mortality in Hong Kong, 1998-2013. *Sci Rep.* 20 Apr 2017;7(1):929.
110. Goldstein E, Viboud C, Charu V, Lipsitch M. Improving the estimation of influenza-related mortality over a seasonal baseline. *Epidemiology.* nov 2012;23(6):829-38.
111. Muscatello DJ, Newall AT, Dwyer DE, Macintyre CR. Mortality attributable to seasonal and pandemic influenza, Australia, 2003 to 2009, using a novel time series smoothing approach. *PLoS One.* 2013;8(6):e64734.
112. Redlberger-Fritz M, Aberle JH, Popow-Kraupp T, Kundi M. Attributable deaths due to influenza: a comparative study of seasonal and pandemic influenza. *Eur J Epidemiol.* Jul 2012;27(7):567-75.
113. Green HK, Andrews N, Fleming D, Zambon M, Pebody R. Mortality attributable to influenza in England and Wales prior to, during and after the 2009 pandemic. *PLoS One.* 2013;8(12):e79360.
114. Tempia S, Walaza S, Viboud C, Cohen AL, Madhi SA, Venter M, *et al.* Deaths associated with respiratory syncytial and influenza viruses among persons  $\geq 5$  years of age in HIV-prevalent area, South Africa, 1998-2009(1). *Emerg Infect Dis.* Apr 2015;21(4):600-8.
115. Vestergaard LS, Nielsen J, Krause TG, Espenhain L, Tersago K, Bustos Sierra N, *et al.* Excess all-cause and influenza-attributable mortality in Europe, December 2016 to February 2017. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 6 Apr 2017;22(14).
116. Zhou Z, Gilca R, Deceuninck G, Boucher FD, Charest H, De Wals P. Predictors of hospitalization for lower respiratory tract infection in children aged  $< 2$  years in the province of Quebec, Canada. *Epidemiol Infect.* 18 Sept 2015;144(5):1035-44.
117. Euro Momo. European monitoring of excess mortality for public health action [On line] <http://www.euromomo.eu/>.
118. Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, Levêque A, Moren A, Sullivan SG. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *J Infect.* Nov 2017;75(5):381-94.
119. Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S, *et al.* Influenza Vaccination of Pregnant Women and Protection of Their Infants. *N Engl J Med.* 2014;371(10):918-31.

120. Chaves SS, Aragon D, Bennett N, Cooper T, D'Mello T, Farley M, *et al.* Patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza during the 2010-2011 influenza season: exploring disease severity by virus type and subtype. *J Infect Dis.* 15 Oct 2013;208(8):1305-14.
121. Loubet P, Samih-Lenzi N, Galtier F, Vanhems P, Loulergue P, Duval X, *et al.* Factors associated with poor outcomes among adults hospitalized for influenza in France: A three-year prospective multicenter study. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2016;79:68-73.
122. Lee N, Choi KW, Chan PK, Hui DS, Lui GC, Wong BC, *et al.* Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax.* June 2010;65(6):510-5.
123. Dwyer DE, Lynfield R, Losso MH, Davey RT, Cozzi-Lepri A, Wentworth D, *et al.* Comparison of the Outcomes of Individuals With Medically Attended Influenza A and B Virus Infections Enrolled in 2 International Cohort Studies Over a 6-Year Period: 2009-2015. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4):ofx212.
124. Shay DK, Chillarige Y, Kelman J, Forshee RA, Foppa IM, Wernecke M, *et al.* Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries in Preventing Postinfluenza Deaths During 2012-2013 and 2013-2014. *J Infect Dis.* 2017 Feb 15;215(4):510-517
125. Gouvernement du Canada. Données de surveillance de l'influenza du Canada - FluWatch [En ligne] <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/flu-influenza/influenza-surveillance/weekly-influenza-reports.html>.
126. Taylor G, Mitchell R, McGeer A, Frenette C, Suh KN, Wong A, *et al.* Healthcare-associated influenza in Canadian hospitals from 2006 to 2012. *Infect Control Hosp Epidemiol.* Feb 2014;35(2):169-75.
127. Mitchell R, Taylor G, McGeer A, Frenette C, Suh KN, Wong A, *et al.* Understanding the burden of influenza infection among adults in Canadian hospitals: a comparison of the 2009-2010 pandemic season with the pre-pandemic and post-pandemic seasons. *Am J Infect Control.* Nov 2013;41(11):1032-7.
128. De Serres G, Skowronski D, Wu X, Ambrose C. The test-negative design: validity, accuracy and precision of vaccine efficacy estimates compared to the gold standard of randomised placebo-controlled clinical trials. *Euro Surveill.* 2013;18(37):pii: 20585.
129. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* Jan 2012;12(1):36-44.
130. Gaglani M, Pruszynski J, Murthy K, Clipper L, Robertson A, Reis M, *et al.* Influenza Vaccine Effectiveness Against 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Differed by Vaccine Type During 2013-2014 in the United States. *J Infect Dis.* 15 May 2016;213(10):1546-56.
131. Caspard H, Gaglani M, Clipper L, Belongia EA, McLean HQ, Griffin MR, *et al.* Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children 2-17 years of age in 2013-2014 in the United States. *Vaccine.* 2 Jan 2016;34(1):77-82.
132. Jackson ML, Chung JR, Jackson LA, Phillips CH, Benoit J, Monto AS, *et al.* Influenza Vaccine Effectiveness in the United States during the 2015-2016 Season. *N Engl J Med.* 10 2017;377(6):534-43.

133. Centers for disease control and prevention. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2016–17 Influenza Season [On line]  
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6505a1.htm>.
134. Centers for disease control and prevention. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2017–18 Influenza Season[On line]  
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/rr/rr6602a1.htm>.
135. Nohynek H, Baum U, Syrjänen R, Ikonen N, Sundman J, Jokinen J. Effectiveness of the live attenuated and the inactivated influenza vaccine in two-year-olds - a nationwide cohort study Finland, influenza season 2015/16. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 22 Sept 2016;21(38):30346.
136. Pebody R, Sile B, Warburton F, Sinnathamby M, Tsang C, Zhao H, *et al.* Live attenuated influenza vaccine effectiveness against hospitalisation due to laboratory-confirmed influenza in children two to six years of age in England in the 2015/16 season. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 26 Jan 2017;22(4):30450.
137. Darvishian M, Bijlsma MJ, Hak E, van den Heuvel ER. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: a meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet Infect Dis.* Dec 2014;14(12):1228-39.
138. Darvishian M, van den Heuvel ER, Bissielo A, Castilla J, Cohen C, Englund H, *et al.* Effectiveness of seasonal influenza vaccination in community-dwelling elderly people: an individual participant data meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet Respir Med.* March 2017;5(3):200-11.
139. Rondy M, Gherasim A, Casado I, Launay O, Rizzo C, Pitigoi D, *et al.* Low 2016/17 season vaccine effectiveness against hospitalised influenza A(H3N2) among elderly: awareness warranted for 2017/18 season. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* oct 2017;22(41).
140. BC Centers for Disease Control. Canadian Sentinel Practitioner Surveillance Network (SPSN) influenza vaccine effectiveness estimates % (95% CI), 2004-05 to 2016-17 seasons [On line]  
[http://www.bccdc.ca/resource-gallery/Documents/Statistics%20and%20Research/Publications/Epid/Influenza%20and%20Respiratory/SPSN\\_VE\\_By\\_Year\\_Table.pdf](http://www.bccdc.ca/resource-gallery/Documents/Statistics%20and%20Research/Publications/Epid/Influenza%20and%20Respiratory/SPSN_VE_By_Year_Table.pdf).
141. McNeil SA, Andrew MK, Ye L, Haguinet F, Hatchette TF, ElSherif M, *et al.* Interim estimates of 2014/15 influenza vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza-related hospitalization from the Serious Outcomes Surveillance Network of the Canadian Immunization Research Network, January 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(5):pii=21024.
142. Flannery B, Clippard J, Zimmerman RK, Nowalk MP, Jackson ML, Jackson LA, *et al.* Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness - United States, January 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 16 Jan 2015;64(1):10-5.
143. Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, *et al.* Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis.* August 2016;16(8):942-51.
144. Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, Levêque A, Moren A, Sullivan SG. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *J Infect.* 18 Sept 2017.



145. Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD004879.
146. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 01 2018;2:CD001269.
147. Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, *et al.* Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 01 2018;2:CD004876.
148. Tapia MD, Sow SO, Tamboura B, Téqueté I, Pasetti MF, Kodio M, *et al.* Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(9):1026-35.
149. Nunes MC, Cutland CL, Jones S, Hugo A, Madimabe R, Simões EAF, *et al.* Duration of Infant Protection Against Influenza Illness Conferred by Maternal Immunization: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 1 Sept 2016;170(9):840-7.
150. Perron L, Simard M, Brisson J, Hamel D, Lo E. Standard Period Life Table Used to Compute the Life Expectancy of Diseased Subpopulations: More Confusing Than Helpful. *Am J Public Health.* Oct 2017;107(10):1615-20.
151. Perron L, Simard M, Brisson J, Hamel D, Lo E. L'espérance de vie comme mesure synthétique des taux de mortalité - Un indicateur à éviter pour les sous-populations avec une condition médicale chronique. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2017, 4 p. (à paraître).
152. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada [En ligne] : [https://www.cadth.ca/media/pdf/186\\_economicguidelines\\_f.pdf](https://www.cadth.ca/media/pdf/186_economicguidelines_f.pdf).
153. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada [En ligne] : <https://www.cadth.ca/about-cadth/how-we-do-it/methods-and-guidelines/guidelines-for-the-economic-evaluation-of-health-technologies-canada>.
154. Chit A, Lee JKH, Shim M, Nguyen VH, Grootendorst P, Wu J, *et al.* Economic evaluation of vaccines in Canada: A systematic review. *Hum Vaccines Immunother.* 3 May 2016;12(5):1257-64.
155. Walker DG, Hutubessy R, Beutels P. WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes. *Vaccine.* 8 mars 2010;28(11):2356-9.
156. Culyer A, McCabe C, Briggs A, Claxton K, Buxton M, Akehurst R, *et al.* Searching for a threshold, not setting one: the role of the National Institute for Health and Clinical Excellence. *J Health Serv Res Policy.* Jan 2007;12(1):56-8.
157. Hirth RA, Chernew ME, Miller E, Fendrick AM, Weissert WG. Willingness to pay for a quality-adjusted life year: in search of a standard. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak.* Sept 2000;20(3):332-42.
158. Newall AT, Reyes JF, Wood JG, McIntyre P, Menzies R, Beutels P. Economic evaluations of implemented vaccination programmes: key methodological challenges in retrospective analyses. *Vaccine.* 7 Feb 2014;32(7):759-65.
159. Ting EEK, Sander B, Ungar WJ. Systematic review of the cost-effectiveness of influenza immunization programs. *Vaccine.* 4 Apr 2017;35(15):1828-43.

160. Blommaert A, Bilcke J, Vandendijck Y, Hanquet G, Hens N, Beutels P. Cost-effectiveness of seasonal influenza vaccination in pregnant women, health care workers and persons with underlying illnesses in Belgium. *Vaccine*. 21 Oct 2014;32(46):6075-83.
161. Thomas RE. Is influenza-like illness a useful concept and an appropriate test of influenza vaccine effectiveness? *Vaccine*. 17 Apr 2014;32(19):2143-9.
162. van Beek J, Veenhoven RH, Bruin JP, van Boxtel RAJ, de Lange MMA, Meijer A, *et al.* Influenza-like Illness Incidence Is Not Reduced by Influenza Vaccination in a Cohort of Older Adults, Despite Effectively Reducing Laboratory-Confirmed Influenza Virus Infections. *J Infect Dis*. 15 August 2017;216(4):415-24.
163. Pitman RJ, White LJ, Sculpher M. Estimating the clinical impact of introducing paediatric influenza vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 1st Feb 2012;30(6):1208-24.
164. Puig-Barberà J, Mira-Iglesias A, Tortajada-Girbés M, López-Labrador FX, Librero-López J, Díez-Domingo J, *et al.* Waning protection of influenza vaccination during four influenza seasons, 2011/2012 to 2014/2015. *Vaccine*. 13 Oct 2017;35(43):5799-807.
165. Wendelboe AM, Grafe C, McCumber M, Anderson MP. Inducing Herd Immunity against Seasonal Influenza in Long-Term Care Facilities through Employee Vaccination Coverage: A Transmission Dynamics Model. *Comput Math Methods Med*. 2015;2015:178247.
166. Newall AT, Jit M, Beutels P. Economic evaluations of childhood influenza vaccination: a critical review. *Pharmacoeconomics*. 1 August 2012;30(8):647-60.
167. Baguelin M, Flasche S, Camacho A, Demiris N, Miller E, Edmunds WJ. Assessing optimal target populations for influenza vaccination programmes: an evidence synthesis and modelling study. *PLoS Med*. Oct 2013;10(10):e1001527.
168. Fisman DN, Tuite AR. Estimation of the health impact and cost-effectiveness of influenza vaccination with enhanced effectiveness in Canada. *PloS One*. 2011;6(11):e27420.
169. Thommes EW, Ismaila A, Chit A, Meier G, Bauch CT. Cost-effectiveness evaluation of quadrivalent influenza vaccines for seasonal influenza prevention: a dynamic modeling study of Canada and the United Kingdom. *BMC Infect Dis*. 27 Oct 2015;15:465.
170. Tarride JE, Burke N, Von Keyserlingk C, O'Reilly D, Xie F, Goeree R. Cost-effectiveness analysis of intranasal live attenuated vaccine (LAIV) versus injectable inactivated influenza vaccine (TIV) for Canadian children and adolescents. *Clin Outcomes Res*. 2012;4:287-98.
171. Chit A, Roiz J, Briquet B, Greenberg DP. Expected cost effectiveness of high-dose trivalent influenza vaccine in US seniors. *Vaccine*. 29 janv 2015;33(5):734-41.
172. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E, *et al.* The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine*. 28 juin 2007;25(27):5086-96.
173. Chit A, Lee JKH, Shim M, Nguyen VH, Grootendorst P, Wu J, *et al.* Economic evaluation of vaccines in Canada: A systematic review. *Hum Vaccines Immunother*. 3 mai 2016;12(5):1257-64.
174. Sander B, Kwong JC, Bauch CT, Maetzel A, McGeer A, Raboud JM, *et al.* Economic appraisal of Ontario's Universal Influenza Immunization Program: a cost-utility analysis. *PLoS Med*. 2010;7(4):e1000256.

175. Sander B, Bauch CT, Fisman D, Fowler RA, Kwong JC, Maetzel A, et al. Is a mass immunization program for pandemic (H1N1) 2009 good value for money? Evidence from the Canadian Experience. *Vaccine*. 31 août 2010;28(38):6210-20.
176. Pannaraj PS, Wang H-L, Rivas H, Wiryanwan H, Smit M, Green N, et al. School-located influenza vaccination decreases laboratory-confirmed influenza and improves school attendance. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 août 2014;59(3):325-32.
177. Loeb M, Russell ML, Moss L, Fonseca K, Fox J, Earn DJD, et al. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA*. 10 mars 2010;303(10):943-50.
178. Tarn TY, Smith MD. Pharmacoeconomic guidelines around the world. *ISPOR Connect*. 2004;10(4):5.
179. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health*. sept 1984;74(9):979-83.
180. Boukdedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PloS One*. 2011;6(6):e20476.
181. Guay M, Clément P, Beaudry J, De Wals P. Programme de vaccination contre l'influenza: stratégies pour rejoindre les Québécois de 50 à 64 ans. Institut national de santé publique du Québec; 2007 p. 48 p.
182. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine*. 31 mars 2005;23(19):2470-6.
183. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam P-P, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 23 août 2013;347:f5061.
184. Horby P. For some groups traditionally considered to be « high risk », the evidence of an increased risk of severe influenza-associated illness is poor quality. *Evid Based Med*. juin 2014;19(3):110.
185. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 19 June 2004;328(7454):1490.
186. Merckx J, McCormack D, Quach C. Improving influenza vaccination in chronically ill children using a tertiary-care based vaccination clinic: Is there a role for the live-attenuated influenza vaccine (LAIV)? *Vaccine*. 3 Feb 2016;34(6):750-6.
187. Gilca R, Douville-Fradet M, Amini R, Boulianne N, De Serres G, Quach C, et al. Avis sur la pertinence d'ajouter les enfants âgés de 24 à 59 mois dans le Programme québécois de vaccination contre l'influenza. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2013 Mars, 53 p.
188. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 28 May 2004;53(RR-6):1-40.
189. Orr HJ. Statement on influenza vaccination for the 2004-2005 season. *Can Commun Rep*. June 2004;30:1-32.

190. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Mises à jour et nouveautés - Protocole d'immunisation du Québec [En ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/piq/html/web/Piq.htm>.
191. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Statistiques de santé et de bien être selon le sexe - Tout le Québec [En ligne] <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/statistiques-donnees-sante-bien-etre/statistiques-de-sante-et-de-bien-etre-selon-le-sexe-volet-national/esperance-de-vie-a-la-naissance/>.
192. Kuster SP, Shah PS, Coleman BL, Lam P-P, Tong A, Wormsbecker A, *et al.* Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(10):e26239.
193. Jena AB, Meltzer DO, Press VG, Arora VM. Why physicians work when sick. *Arch Intern Med*. 23 juill 2012;172(14):1107-8.
194. Widera E, Chang A, Chen HL. Presenteeism: a public health hazard. *J Gen Intern Med*. nov 2010;25(11):1244-7.
195. Mertz D, Fadel SA, Lam P-P, Tran D, Srigley JA, Asner SA, *et al.* Herd effect from influenza vaccination in non-healthcare settings: a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 20 Oct 2016;21(42).
196. Skowronski DM, De Serres G. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? *Vaccine*. 30 Jul 2009;27(35):4754-70.
197. Donahue JG, Kieke BA, King JP, DeStefano F, Mascola MA, Irving SA, *et al.* Association of spontaneous abortion with receipt of inactivated influenza vaccine containing H1N1pdm09 in 2010-11 and 2011-12. *Vaccine*. 25 Sept 2017;35(40):5314-22.
198. Black S. The role of health economic analyses in vaccine decision making. *Vaccine*. 9 Dec 2013;31(51):6046-9.
199. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, *et al.* Recommendations for Conduct, Methodological Practices, and Reporting of Cost-effectiveness Analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 13 Sept 2016;316(10):1093-103.
200. Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny M-P, *et al.* Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ*. 1 Dec 2016;94(12):925-30.
201. Halsey NA, Talaat KR, Greenbaum A, Mensah E, Dudley MZ, Proveaux T, *et al.* The safety of influenza vaccines in children: An Institute for Vaccine Safety white paper. *Vaccine*. 30 Dec 2015;33 Suppl 5:F1-67.
202. Spila-Alegiani S, Salmaso S, Rota MC, Tozzi AE, Raschetti R. Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from the Italian SVEVA study. Study for the evaluation of adverse events of influenza vaccination. *Vaccine*. 9 Apr 1999;17(15-16):1898-904.
203. Orr P. Supplementary statement for the 2002-2003 influenza season: update on oculo-respiratory syndrome in association with influenza vaccination. *Can Commun Dis Rep Relev Mal Transm Au Can*. 1 Sept 2002;28(ACS-6):1.
204. Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. Apr 2014;58(8):1149-55.

205. Sarkanen TO, Alakuijala APE, Dauvilliers YA, Partinen MM. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018 Apr;38:177-186
206. Clothier HJ, Crawford N, Russell MA, Buttery JP. Allergic adverse events following 2015 seasonal influenza vaccine, Victoria, Australia. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 18 May 2017;22(20).
207. McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, Meece JK, McClure DL, Friedrich TC, *et al.* Impact of repeated vaccination on vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) and B during 8 seasons. *Clin Infect Dis.* 15 Nov 2014;59(10):1375-85.
208. Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, Fry AM, Thompson MG, Monto AS. Influenza vaccine effectiveness in households with children during the 2012-2013 season: assessments of prior vaccination and serologic susceptibility. *J Infect Dis.* 15 May 2015;211(10):1519-28.
209. Thompson MG, Naleway A, Fry AM, Ball S, Spencer SM, Reynolds S, *et al.* Effects of Repeated Annual Inactivated Influenza Vaccination among Healthcare Personnel on Serum Hemagglutinin Inhibition Antibody Response to A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus during 2010-11. *Vaccine.* 10 Feb 2016;34(7):981-8.
210. Hoskins TW, Davies JR, Smith AJ, Miller CL, Allchin A. Assessment of inactivated influenza-A vaccine after three outbreaks of influenza A at Christ's Hospital. *Lancet Lond Engl.* 6 Jan 1979;1(8106):33-5.
211. Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, Fry AM, Thompson MG, Monto AS. Influenza vaccine effectiveness in households with children during the 2012-2013 season: assessments of prior vaccination and serologic susceptibility. *J Infect Dis.* 15 May 2015;211(10):1519-28.
212. Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, De Serres G, Winter A-L, Dickinson JA, *et al.* A Perfect Storm: Impact of Genomic Variation and Serial Vaccination on Low Influenza Vaccine Effectiveness During the 2014-2015 Season. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 Jul 2016;63(1):21-32.
213. Belongia EA, Skowronski DM, McLean HQ, Chambers C, Sundaram ME, De Serres G. Repeated annual influenza vaccination and vaccine effectiveness: review of evidence. *Expert Rev Vaccines.* Jul 2017;16(7):1-14.
214. Kim JH, Skountzou I, Compans R, Jacob J. Original antigenic sin responses to influenza viruses. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 Sept 2009;183(5):3294-301.
215. Smith DJ, Forrest S, Ackley DH, Perelson AS. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *PNAS.* 1999;96(24):14001-6.
216. Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, Sabaiduc S, Eshaghi A, Dickinson JA, *et al.* Low 2012-13 influenza vaccine effectiveness associated with mutation in the egg-adapted H3N2 vaccine strain not antigenic drift in circulating viruses. *PLoS One.* 2014;9(3):e92153.
217. Zost SJ, Parkhouse K, Gumina ME, Kim K, Diaz Perez S, Wilson PC, *et al.* Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Nov 21;114(47):12578-12583.



## Synthèse des déclarations d'intérêts des membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

NOVEMBRE 2017

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a demandé aux membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) de produire une déclaration pour identifier leurs situations pouvant entraîner un conflit d'intérêts au cours des trois dernières années en relation avec l'avis sur la révision du Programme d'immunisation contre l'influenza au Québec.

### **1 Aucun intérêt déclaré :**

Julie Bestman-Smith, Dominique Biron, François Boucher, Marjolaine Brideau, Nicholas Brousseau, Ngoc Yen Giang Bui, Hélène Gagné, Vladimir Gilca, Maryse Guay, Catherine Guimond, Patricia Hudson, Monique Landry, Richard Marchand, Caroline Quach, Céline Rousseau, Chantal Sauvageau, Evelyne Toth, Bruno Turmel.

### **2 Subventions de recherche obtenues à titre d'investigateur principal ou de co-investigateur, en lien avec des entreprises privées dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination contre l'influenza :**

Alex Carignan : Sanofi Pasteur;

Gaston De Serres : GSK;

Philippe De Wals : GSK, Sanofi Pasteur;

Rodica Gilca : Sanofi Pasteur;

Bruce Tapiéro : GSK.

### **3 Honoraires pour consultation, présentations ou frais de déplacement (FD) reçus d'entreprises privées dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination l'influenza**

Gaston De Serres : Honoraires pour consultation : GSK, Ontario Nurse Association;

Philippe De Wals : FD pour présentation : Novartis, Consortium de Pharmaceutiques, FD pour consultation : GSK;

Marc Lebel : Honoraires pour consultation : GSK. FD pour consultation : GSK.





