

Université de Montréal

**Impact de la vaccination répétée sur l'efficacité de terrain du vaccin antigrippal de 2018-2019**  
**Une étude de cohorte rétrospective**

Par

Pamela Doyon-Plourde

Département de microbiologie, infectiologie et immunologie,

Faculté de médecine

Thèse présentée

en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D)

en microbiologie et immunologie

option générale

Septembre 2022

© Pamela Doyon-Plourde, 2022



Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

---

*Cette thèse intitulée*

**Impact de la vaccination répétée sur l'efficacité de terrain du vaccin antigrippal de 2018-2019**

***Une étude de cohorte rétrospective***

*Présentée par*

**Pamela Doyon-Plourde**

*A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes*

**Cécile Tremblay**

Président-rapporteur

**Caroline Quach**

Directrice de recherche

**Élise Fortin**

Codirectrice

**Madeleine Durand**

Membre du jury

**Paul Brassard**

Examineur externe



## Résumé

Bien qu'il s'agisse d'une maladie évitable par la vaccination, la grippe cause annuellement environ 3 à 5 millions de cas de maladie grave et environ 290 000 à 650 000 décès dans le monde. Pour prévenir l'infection et ses complications, la vaccination antigrippale est généralement recommandée pour toutes les personnes de 6 mois et plus. La vaccination annuelle est nécessaire en raison des perpétuels changements antigéniques des virus de la grippe; par conséquent, les souches incluses dans les vaccins antigrippaux sont régulièrement mises à jour. Ainsi, l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux (EV) varie d'une saison à l'autre, ce qui nécessite une surveillance constante pour évaluer l'impact des programmes de vaccination contre la grippe saisonnière au fil du temps. Les données médico-administratives sont une riche source d'informations qui pourraient être exploitées pour estimer l'efficacité réelle des vaccins antigrippaux. De plus, des études récentes ont rapporté que la réponse immunitaire à l'infection grippale et à la vaccination peut être altérée par des expositions antérieures, ce qui pourrait affecter l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux. Cette thèse visait à déterminer si les données médico-administratives fournissent des estimations valables de l'EV et à évaluer l'impact de la vaccination répétée et d'une infection antérieure par les virus de la grippe sur l'EV contre le syndrome d'allure grippale (SAG).

Nous avons d'abord effectué une revue systématique de la littérature pour évaluer l'impact de la vaccination antigrippale sur la réduction des visites médicales pour un SAG, des hospitalisations pour un SAG, des hospitalisations pour la grippe confirmée en laboratoire (LCI) et des hospitalisations toutes causes confondues. Nous avons identifié que la spécificité des résultats joue un rôle crucial dans l'estimation de l'EV et que la propension à utiliser des soins de santé peut introduire un biais dans les études d'EV si la propension à consulter pour un SAG est influencée par le statut vaccinal, mais également si la capacité à capturer le statut vaccinal et l'issue (SAG) est tributaire de la propension à consulter. Par la suite, nous avons constaté que les courbes d'incidence des consultations médicales liées à un SAG spécifique, dérivées des codes de diagnostic clinique spécifiques à l'infection grippale, étaient très similaires aux données de

surveillance des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis pour le LCI, suggérant ainsi qu'il est plus approprié d'utiliser la définition de SAG spécifique à l'infection grippale pour une surveillance des cas de grippe plutôt qu'une définition large du SAG, lorsque seuls les codes de diagnostic clinique sont disponibles pour l'évaluation de l'infection grippale.

Ensuite, l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux de 2018-2019 à prévenir les consultations médicales pour un SAG (spécifique à l'infection grippale) a été évaluée dans une cohorte d'individus américains ayant au moins un enregistrement pertinent par année, entre 2015 et 2019, dans leur dossier de santé électronique (DSE). Les rapports de cotes ajustés (aOR) ont été dérivés de modèles de régression logistique multivariés et les EVs ajustées ont été calculées à l'aide de  $100 \times (1 - \text{aOR})$ . Les estimations d'EVs dérivées des données médico-administratives étaient toutes plus petites que celles rapportées par les CDC américains, suggérant ainsi que l'utilisation secondaire de ces données médico-administratives a mené à une sous-estimation de l'EV probablement due à des biais de détection et de mauvaise classification corrélés avec la propension à utiliser des soins de santé. Lorsque les EVs sont stratifiées sur le nombre de visites médicales, les estimations d'EVs et la couverture vaccinale augmentent avec le nombre de visites médicales, atteignant des estimations similaires à celles obtenues par les CDC américains et la couverture vaccinale nationale des États-Unis pour les personnes ayant au moins 6 visites médicales lors des 12 mois précédents. Les résultats suggèrent ainsi que l'utilisation secondaire des données médico-administratives ne permet pas de produire des estimations valables de l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux, et ce, en l'absence de données complètes sur la vaccination et l'infection grippale. Cependant, ces données médico-administratives ont le potentiel d'évaluer l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux dans les populations considérées à haut risque de complications à la suite de l'infection, ce qui est difficile à faire avec une surveillance active, ainsi que dans les populations ayant des conditions de santé nécessitant un suivi médical soutenu; car la probabilité que le statut vaccinal et/ou l'infection grippale soient déclarés dans les données médico-administratives augmente avec le nombre de contacts avec le système de santé.

Enfin, l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux de 2018-2019 à prévenir le SAG a été estimée en fonction de l'historique de la vaccination antigrippale et des antécédents de SAG chez les

utilisateurs fréquents de soins de santé. Bien que l'EV semble diminuer avec l'augmentation du nombre de vaccinations précédentes, la vaccination antigrippale lors de la saison en cours offre probablement une protection contre le SAG, quels que soient les antécédents de vaccination, en particulier chez les enfants. Néanmoins, les antécédents de SAG pourraient atténuer l'effet négatif d'une vaccination antérieure sur l'EV, probablement en raison d'une immunité naturelle liée à l'infection grippale. Même si une vaccination antérieure peut atténuer l'EV de la saison en cours dans certaines circonstances, cet effet d'interférence est imprévisible et les antécédents de vaccination ou d'infection ne devraient pas influencer la décision de se faire vacciner contre la grippe. Jusqu'à ce que des vaccins antigrippaux universels efficaces soient disponibles et éliminent la nécessité d'une vaccination annuelle, la recommandation actuelle de la vaccination annuelle contre la grippe reste un bon moyen de se protéger et ainsi protéger les autres de l'infection et de ses complications, principalement pour les personnes à haut risque de complications.

**Mots-clés :** Influenza, grippe, efficacité vaccinale, efficacité de terrain, dossiers médicaux, données médico-administratives.





## Abstract

Although a vaccine-preventable disease, influenza causes annually approximately 3 to 5 million cases of severe illness and about 290 000 to 650 000 deaths worldwide. To prevent the infection and its complications, influenza vaccination is recommended for all individuals 6 months and older. Annual vaccination is necessary because of continual antigenic changes of influenza viruses; hence, vaccine compositions are regularly updated. Consequently, vaccine effectiveness (VE) varies between seasons requiring ongoing measurement to assess the impact of seasonal influenza vaccination programs over time. Administrative healthcare databases are a rich source of information that could be leveraged to estimate real-world influenza VE. Recent studies have reported that immunologic response to influenza infection and vaccination may be altered by previous exposures. This thesis aimed to determine if administrative healthcare data provide accurate VE estimates and to evaluate the impact of repeated vaccination and previous infection on VE against medically attended influenza-like illness (MA-ILI).

We first performed a systematic review of the literature to evaluate the impact of influenza vaccination to reduce outpatient visits for influenza-like illness (ILI), hospitalization for ILI, hospitalization for lab-confirmed influenza (LCI) and all-cause hospitalization. We identified that outcome specificity plays a crucial role in VE estimate and healthcare seeking behaviour can bias VE estimates if the propensity to seek care for ILI is influenced by vaccination status, but also if the ability to capture patients' vaccination status and/or ILI is dependent on their propensity to seek care. Subsequently, we found that the incidence curves of influenza-related medical encounters, derived from clinical diagnostic codes specific to influenza infection, were very similar to the United States (U.S.) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) surveillance data for LCI; suggesting that it is more appropriate to use influenza case definition for specific surveillance rather than a broad ILI definition, when only clinical diagnostic codes are available for the evaluation of influenza.

Then, the 2018-2019 influenza vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness (MA-ILI) was evaluated in a cohort of U.S. individuals who had at least one relevant record

per year between 2015 and 2019 in their electronic medical record (EMR). Adjusted odds ratios (aORs) were derived from multivariate logistic regression models and adjusted VE (aVEs) were calculated using  $100 \times (1 - \text{aORs})$ . Estimated aVEs derived from administrative healthcare data were all lower than CDC-reported VE; results suggested that the secondary use of these administrative healthcare data led to an underestimation of influenza VE, likely due to detection and misclassification biases, correlated with healthcare seeking behaviour. When stratified by the number of primary care visits, aVE estimates and vaccine coverage increased with the number of primary care visits, reaching estimates similar to those obtained by the U.S. CDC and U.S. national vaccination coverage among those with at least 6 primary care visits in the previous 12 months. Results suggested that the secondary use of these administrative healthcare data cannot produce accurate influenza VE without comprehensive influenza vaccination and infection data. However, these databases have the potential to assess influenza VE in populations considered at high risk of complications following the infection, which is not easily achievable with active surveillance, as well as in populations with health conditions requiring constant medical follow-up since probabilities that vaccination and/or infection status are reported in administrative healthcare data increase with the number of contacts with the healthcare system.

Finally, the 2018-2019 aVE against MA-ILI was estimated by previous vaccination status and previous history of MA-ILI in frequent healthcare users. Although VE appeared to decrease in relation to increasing numbers of previous influenza vaccinations, current season vaccination likely provides protection against MA-ILI regardless of vaccination history, especially in children. Nevertheless, previous MA-ILI could mitigate the negative effect of prior influenza vaccination on VE likely via infection-induced immunity. Even if prior influenza vaccination may attenuate current season VE in some circumstances, this interference effect is unpredictable and previous vaccination or infection history should not influence the decision to get vaccinated against influenza. Until effective universal influenza vaccines are available and eliminate the need for annual vaccination, the current recommendation for annual influenza vaccination remains important to protect ourselves and others from influenza infection and its complications, particularly in at-risk populations.

**Keywords:** Influenza, flu, effectiveness, medical records, administrative healthcare data.

# Table des matières

## Table of Contents

<b>Résumé</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>9</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>11</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>15</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>17</b>
<b>Liste des sigles et abréviations</b> .....	<b>19</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>1</b>
<b>Chapitre 1 – Introduction</b> .....	<b>3</b>
<b>Le virus de la grippe</b> .....	<b>3</b>
Les virus de la grippe .....	3
Cycle de réplication .....	5
Réponse immunitaire .....	5
Épidémiologie de la grippe .....	8
Surveillance de l'influenza .....	9
Au Canada .....	9
Aux États-Unis .....	11
<b>Les vaccins antigrippaux</b> .....	<b>14</b>
Les types de vaccins antigrippaux .....	14
Vaccin inactivé contre l'influenza (VI) .....	14
Vaccin vivant atténué contre l'influenza (VVAI) .....	15
Vaccin antigrippal recombinant quadrivalent (VAR4) .....	15
Immunologie de la vaccination .....	19
<b>Évaluation de l'efficacité des vaccins antigrippaux</b> .....	<b>21</b>
Études expérimentales .....	22
Études observationnelles .....	23
Études de cohorte .....	23

Études cas-témoins.....	24
La méthode de dépistage .....	27
Facteurs influençant la mesure d'efficacité vaccinale.....	27
Définition de cas .....	28
Mesure de l'exposition .....	30
Facteurs de confusion.....	31
<b>Utilisation des bases de données administratives de soins de santé .....</b>	<b>32</b>
<b>Impact de la vaccination antérieure .....</b>	<b>38</b>
<b>Objectifs de la thèse.....</b>	<b>41</b>
<b>Organisation de la thèse par articles .....</b>	<b>42</b>
<b><i>Chapitre 2 – Données et méthodes .....</i></b>	<b><i>45</i></b>
<b>Éthique de la recherche.....</b>	<b>45</b>
<b>Source de données .....</b>	<b>46</b>
Contribution indépendante de l'étudiante à cette recherche .....	47
Sélection de la population à l'étude.....	50
Représentativité de la population américaine .....	52
Méthodes.....	54
<b><i>Chapitre 3– Impact de la vaccination antigrippale sur l'utilisation des soins de santé : Une revue systématique.....</i></b>	<b><i>59</i></b>
<b>Article 1 .....</b>	<b>60</b>
Abstract .....	61
Introduction.....	62
Methods .....	62
Results .....	65
Discussion.....	77
Conclusion .....	80
Other information .....	80
Article 1 - Supplementary materials.....	82
<b><i>Chapitre 4 – Évaluation des définitions des cas de grippe nécessitant une consultation médicale à l'aide d'une base de données intégrée reliant des dossiers médicaux et demandes de réclamations médicales.....</i></b>	<b><i>92</i></b>

<b>Article 2 .....</b>	<b>93</b>
Abstract .....	94
Introduction.....	95
Methods .....	96
Results .....	96
Discussion.....	101
Limitations.....	101
Conclusion .....	101
Other Information .....	102
 <b>Chapitre 5 – Évaluation de l’efficacité de terrain du vaccin antigrippal de 2018-2019 contre le syndrome d’allure grippale nécessitant une consultation médicale .....</b>	<b>103</b>
 <b>Article 3 .....</b>	<b>104</b>
Abstract .....	105
Introduction.....	106
Methods .....	107
Results .....	110
Discussion.....	117
Other Information .....	121
Article 3- Supplementary materials.....	122
 <b>Chapitre 6 – Impact de la vaccination répétée sur l’efficacité de terrain du vaccin antigrippal de 2018-2019 .....</b>	<b>139</b>
 <b>Article 4 .....</b>	<b>140</b>
Abstract .....	141
Introduction.....	143
Methods .....	144
Results .....	147
Discussion.....	158
Article 4 - Supplementary materials.....	163
 <b>Chapitre 7 – Discussion et conclusion .....</b>	<b>181</b>
 <b>Références bibliographiques .....</b>	<b>193</b>



## Liste des tableaux

Tableau 1. –Caractéristiques des vaccins contre l’influenza offerts au Canada et aux États-Unis, 2018-2019.....	16
Tableau 2. –Description des tables de données brutes extraites de la base de données source .....	49
Tableau 3. –Caractéristique démographique de la population américaine et de la population à l’étude.....	53
Tableau 4. – Summary of the Studies Included in the Systematic Review .....	66
Tableau 5. – Distribution of covariates by exposure groups .....	111
Tableau 6. – Number of medically attended influenza-like illness and vaccine effectiveness estimates in the 2018-2019 influenza season by age groups .....	113
Tableau 7. – Sensitivity analyses assessing the impact on aVE estimate of potential loss to follow up, residual confounding and exposure misclassification .....	115
Tableau 8. –Population characteristics by history of influenza vaccination during the study period .....	149
Tableau 9. – Vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness during the 2018-2019 influenza season by history of influenza vaccination and history of medically attended influenza-like illness during the study period .....	152
Tableau 10. – Vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness by prior season vaccination, influenza season 2016-2017 to 2018-2019 .....	154
Tableau 11. – Vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness by prior season influenza vaccination and history of medically attended influenza-like illness, influenza season 2016-2017 to 2018-2019 .....	155
Tableau 12. – Sensitivity analyses assessing the impact of potential loss to follow up on adjusted vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness during the 2018-2019 influenza season .....	157





## Liste des figures

Figure 1. –Le cycle de réplication du virus de la grippe (Reproduced with permission from Lambert LC and Fauci AS., 2010 <sup>7</sup> , Copyright Massachusetts Medical Society) .....	4
Figure 2. –La réponse immunitaire innée et adaptative (Reproduced with permission from Oz Biosciences <sup>11</sup> ).....	6
Figure 3. – La réaction des centres germinatifs dans les organes lymphoïdes secondaires (Reprinted from Koutsakos M., Nguyen T.H.O. and Kedzierska K. with permission from The Journal of Immunology <sup>41</sup> ).....	20
Figure 4. - Le processus de génération des bases de données administratives de soins de santé et leurs potentielles sources d’erreurs et de biais. (Reproduced with permission from Schneeweiss A. and Avorn J. 2005 <sup>84</sup> , Copyright Elsevier 2005).....	34
Figure 5. – L’hypothèse de la distance antigénique. (Reproduced with permission from Smith at al., 1999 <sup>116</sup> , Copyright (1999) National Academy of Sciences, U.S.A.).....	39
Figure 6. – Sélection des populations à l’étude .....	51
Figure 7. – Study Identification Flow Chart.....	65
Figure 8. –Effect measure of outpatient visit comparing vaccinated and unvaccinated individuals. ....	71
Figure 9. – Effect measure of influenza hospitalization comparing vaccinated and unvaccinated individuals.....	73
Figure 10. – Effect measure of all-cause hospitalization comparing vaccinated and unvaccinated individuals.....	74
Figure 11. –Effect measure of cardiovascular event comparing vaccinated and unvaccinated individuals.....	76
Figure 12. – Distribution of influenza-related medical encounters <sup>a</sup> in the study cohort by age groups overlapped with the incidence of influenza-positive specimens reported by public health laboratories over four influenza seasons <sup>b</sup> .....	98

Figure 13. – Distribution of influenza-like illness medical encounters<sup>a</sup> in the study cohort by age groups overlapped with the national incidence of outpatient visits for influenza-like illness reported by sentinel providers over four influenza seasons<sup>b</sup>..... 100

Figure 14. – Adjusted vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness stratified by number of primary care visits in the previous 12 months before the start of the 2018-2019 influenza season ..... 116

Figure 15. –Vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness during the 2018-2019 influenza season by history of influenza vaccination between 2015-2016 and 2017-2018 ..... 151

## Liste des sigles et abréviations

Abréviation	Description
ADH	Hypothèse de la distance antigénique; Antigenic distance hypothesis
AFHSC	Centre de surveillance de la santé des forces armées américaine; Armed Forces Health Surveillance Center
aHR	Rapport de risque ajusté; Adjusted Hazard Ratio
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ASC	American Community Survey
aVE	Efficacité vaccinale réelle ajustée; Adjusted vaccine effectiveness
CAI	Commission d'accès à l'information
CANVAS	Réseau national canadien d'évaluation de la sécurité des vaccins
CCI	Indexe de comorbidité de Charlson; Charlson comorbidity Index
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIRN	Réseau canadien de recherche sur l'immunisation
COVID-19	Maladie à coronavirus 2019; Coronavirus disease 2019
CPT	Terminologie procédurale actuelle; Current procedural terminology
CVX	Codes pour l'administration de vaccin
DSE	Dossier de santé électronique
e	Souche épidémique
ECR	Essai clinique randomisé contrôlé
EMR	Electronic medical record
EV/VE	Efficacité vaccinale; Vaccine efficacy/effectiveness
FluSurv-NET	Influenza Hospitalization Surveillance Network
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HA	Hémagglutinine
HI	Inhibition de l'hémagglutination
HR	Rapport de risque; Hazard ratio

IC/CI	Intervalle de confiance; Confidence interval
ICD	Classification internationale des maladies; International Classification of Diseases
ICES	Institute for Clinical Evaluative Sciences
ILI	Influenza-like illness
ILINet	U.S. Outpatient Influenza-Like Illness Surveillance Network
IMPACT	Programme canadien de surveillance active de l'immunisation
IQR	Interquartile range
IVE	Influenza vaccine effectiveness
IVY	Influenza Vaccine Effectiveness in the Critically Ill
LCI	Laboratory-confirmed infection
M	Protéine matricielle
M2	Canaux ioniques matriciels
MA-ILI	Medically attended influenza-like illness
MED-ECHO	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
NA	Neuraminidase
NCHS	National Center for Health Statistics
NDC	National drug codes
NEP/NS2	Protéine d'exportation nucléaire
NHSN	National Healthcare Safety Network
NP	Nucléoprotéine
NS1	Protéine non structurale
NVSN	National Vaccine Surveillance Network
NREVSS	National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System
OAS	Original antigenic sin
OMS/WHO	Organisation mondiale de la santé/World Health Organisation
OR	Rapport de cotes; Odds ratio

PAMPs	Motifs moléculaires associés aux agents pathogènes; Pathogene Associated Molecular Pattern
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RNP	Complexe ribonucléoprotéique
ROBINS-I	Risk of Bias in Non-randomised Studies – of Intervention
RR	Risque relatif; Risk ratio or relative risk
vRNPs	Complexes viraux nucléoprotéiques
SAG	Syndrome d'allure grippale
SARS-CoV-2	Syndrome respiratoire aigu sévère du coronavirus 2; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SCSESSI	Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation
Se	Sensibilité; Sensitivity
SOS	Serious Outcome Surveillance
Sp	Spécificité; Specificity
SPSN	Sentinel Practitioner Surveillance Network
TND	Test-Negative Design
U.S.	United States
V1	Vaccination saison précédente
V2	Vaccination saison actuelle/courante
VAR4	Vaccin antigrippal recombinant quadrivalent
VII	Vaccin inactivé contre l'influenza
VPN/NPV	Valeur prédictive positive; Negative predictive value
VPP/PPV	Valeur prédictive positive; Positive predictive value
VRS	Virus respiratoire syncytial
VVAI	Vaccin vivant atténué contre l'influenza



## Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier très sincèrement Dre Caroline Quach et Dre Élise Fortin, directrices de cette thèse, pour leur impressionnant savoir-faire scientifique, leur précieux mentorat et leur très grande disponibilité. Je vous adresse un merci sincère pour votre rigueur scientifique, votre respect, votre générosité, votre écoute et votre confiance. Je vous serai toujours reconnaissante pour votre appui et vos judicieux conseils qui ont grandement enrichi ce projet de recherche de même que mon apprentissage scientifique. Vous êtes pour moi une source d'inspiration.

Ce travail n'aurait pas été possible sans le soutien de Seqirus, qui m'a permis d'utiliser leur base de données, et de MITACS pour l'obtention d'une bourse d'études, en collaboration avec Seqirus, qui m'a permis de me consacrer à l'élaboration de cette thèse.

À tous mes collègues, ce fut un plaisir de travailler avec vous. Merci pour votre collaboration dans mon projet de recherche. J'ai beaucoup appris en travaillant avec vous.

Je tiens à remercier tout particulièrement mon conjoint, Jean-Simon St-Laurent Fortin. Ses encouragements, sa présence, son support et sa compréhension m'ont grandement aidée tout au long de ces années. Merci pour ta patience et ton amour sans limites. Tu as toujours été là pour moi, et je t'en serai toujours reconnaissante.

À ma famille, mes parents et ma sœur, et mes proches, merci pour votre présence, vos encouragements et votre soutien. Vous m'avez toujours encouragé à poursuivre mes rêves, et je ne pourrai exprimer ma gratitude en quelques mots.





# Chapitre 1 – Introduction

## Le virus de la grippe

### Les virus de la grippe

Les virus de la grippe ou influenza font partie de la famille des *Orthomyxoviridae* et sont divisés en trois genres; le virus de la grippe A, le virus de la grippe B et le virus de la grippe C, sur la base des différences antigéniques de deux protéines structurelles majeures, la nucléoprotéine (NP) et la protéine matricielle (M).<sup>1</sup> Les types A et B sont responsables de la majorité des infections chez l'humain. Les virus de la grippe A infectent également la volaille, les porcs, les chevaux, les chiens et parfois les mammifères marins. L'humain est le principal hôte des virus de la grippe B. Les virus de la grippe C infectent uniquement les humains et les porcs, mais ne provoquent que des cas sporadiques.<sup>1,2</sup> Les oiseaux aquatiques représentent le principal réservoir des virus de la grippe.

Les virus de type A sont classés en fonction des propriétés génétiques des deux grandes glycoprotéines situées à l'extérieur des particules virales; l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA).<sup>1</sup> Parmi les virus de type A, 18 sous-types HA et 11 sous-types NA ont été identifiés, mais seuls trois sous-types HA (H1, H2 et H3); ainsi que deux NA (N1 et N2) infectent couramment l'humain.<sup>3</sup> Les virus de l'influenza aviaire, tels que le virus H5N1 hautement pathogène, peuvent, en de rares occasions, être transmis et causer des maladies chez les humains à la suite d'un contact étroit avec des oiseaux infectés ou des environnements contaminés.<sup>4</sup> La nomenclature des virus de la grippe comprend le type de virus, l'emplacement géographique où il a été initialement isolé, le numéro de la souche, l'année de l'isolement et, pour les virus de la grippe A, le sous-type HA et NA (ex. A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)).

Les virus de la grippe sont des virus enveloppés dont le génome est constitué de huit segments d'ARN simple brin codant 11 protéines (Figure 1). Les HA et NA sont les deux grandes glycoprotéines situées à l'extérieur des particules virales contre lesquelles des anticorps seront produits afin de protéger contre l'infection.<sup>5</sup> La glycoprotéine HA assure la liaison du virus aux

cellules cibles, tandis que la NA est impliquée dans la libération du virus à partir de cellules infectées. En plus petit nombre, on retrouve des canaux ioniques matriciels (M2) qui traversent l'enveloppe lipidique du virus. Ainsi, l'enveloppe et ses trois protéines membranaires (HA, NA et M2) recouvrent une matrice de protéine M1 renfermant le noyau du virion.<sup>3</sup> À l'intérieur du noyau, nous retrouvons la protéine d'exportation nucléaire (NEP/NS2), la protéine non structurale (NS1) et le complexe ribonucléoprotéique (RNP) contenant des segments d'ARN viral recouvert de nucléoprotéines, et des ARN polymérases-ARN dépendantes (PA, PB1, PB1-F2 et PB2).<sup>6</sup>

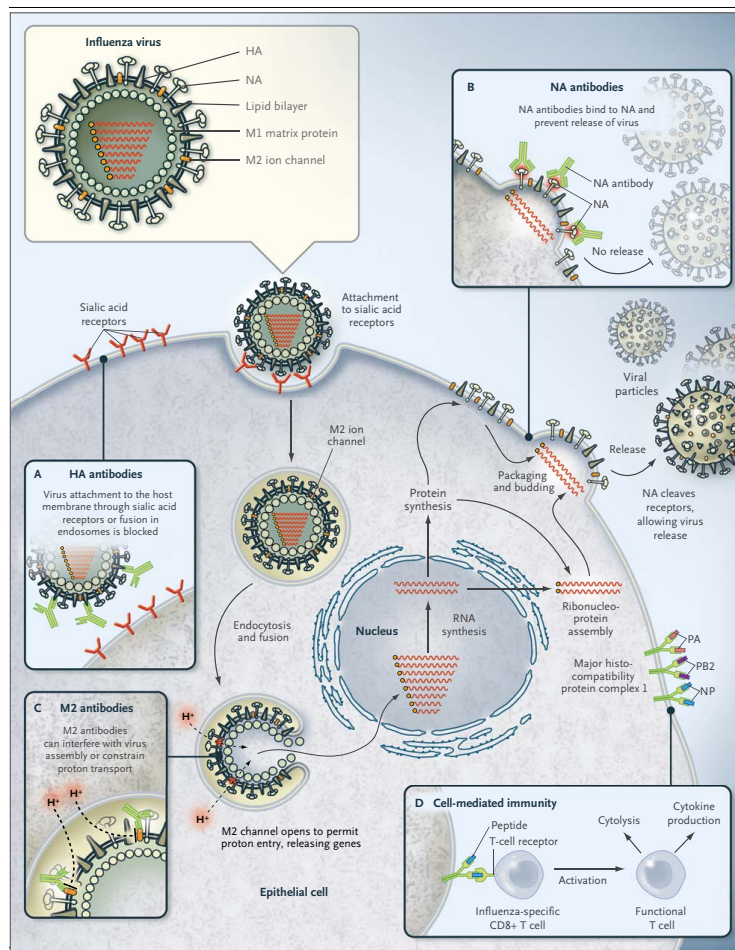


Figure 1. – Le cycle de réplication du virus de la grippe (Reproduced with permission from Lambert LC and Fauci AS., 2010<sup>7</sup>, Copyright Massachusetts Medical Society)

Les virus de l'influenza évoluent constamment. Des mutations ponctuelles peuvent provoquer de légers changements dans les sites antigéniques de l'HA et de la NA; c'est ce qu'on appelle la dérive antigénique.<sup>8</sup> De plus, le génome segmenté du virus influenza peut subir un réassortiment antigénique, par lequel le virus peut acquérir de nouveaux segments d'HA et de NA lors d'une co-infection au sein de divers hôtes, produisant ainsi un nouveau variant (cassure antigénique); ce qui peut mener à une pandémie.

### **Cycle de réplication**

Le virus de la grippe s'attache aux cellules hôtes par la liaison des HA aux acides sialiques présents à la surface des cellules épithéliales des voies respiratoires supérieures et inférieures (Figure 1).<sup>3</sup> À la suite de la liaison, le virus pénètre la cellule hôte par endocytose.<sup>6</sup> Le bas pH de l'endosome déclenche la fusion des membranes virale et endosomale menant à l'ouverture du canal ionique M2. Cette ouverture entraîne une acidification interne du virus provoquant la libération dans le cytoplasme des complexes viraux nucléoprotéiques (vRNPs).<sup>3 6</sup> Les vRNPs sont importés dans le noyau de la cellule hôte où l'ARN messager (ARNm) viral sera synthétisé. L'ARNm viral est transporté et traduit au niveau du cytoplasme de la cellule hôte afin de synthétiser les protéines de l'enveloppe virale (HA, NA et M2).<sup>3</sup> Ces trois protéines se localiseront à la membrane interne de la cellule hôte afin de procéder à l'assemblage et au bourgeonnement de nouveaux virions. Finalement, la NA clive l'acide sialique menant à la libération des virions qui pourront infecter d'autres cellules hôtes.<sup>6</sup>

### **Réponse immunitaire**

La première barrière contre le virus de la grippe est l'activation des mécanismes de défense du système immunitaire inné. L'infection par un virus de la grippe entraîne à la fois une réponse immunitaire locale, au niveau des muqueuses des voies respiratoires, et une réponse systémique (Figure 2).<sup>2</sup> La reconnaissance et la liaison du virus de l'influenza aux cellules de l'hôte induisent la production et la sécrétion d'interférons et de cytokines pro-inflammatoires, permettant de moduler les fonctions des cellules immunitaires lors de l'infection et de favoriser un état antiviral.<sup>9</sup> Les cellules de l'immunité innée comprennent les cellules tueuses naturelles (NK), les granulocytes (c.-à-d., neutrophiles) et les phagocytes (c.-à-d., monocytes, macrophages

et cellules dendritiques). Les cellules épithéliales infectées par un virus deviennent les cibles des cellules NK, qui interviennent dans l'élimination du virus. Les monocytes et les neutrophiles sont rapidement recrutés dans les poumons infectés par le virus de la grippe et aident à éliminer les cellules mortes infectées.<sup>10</sup> La reconnaissance des motifs antigéniques par les récepteurs à la surface des macrophages mène à la phagocytose et la destruction des agents infectieux. Les macrophages produisent également des chimiokines, permettant le recrutement d'autres cellules au site de l'infection. Les cellules dendritiques sont présentes au niveau des muqueuses et jouent un rôle essentiel dans la présentation antigénique et l'activation de l'immunité adaptative. La reconnaissance des motifs antigéniques par les récepteurs à la surface des cellules dendritiques mène à la phagocytose de l'agent infectieux. L'agent infectieux est ainsi détruit et des peptides antigéniques sont présentés à la surface des cellules dendritiques aux lymphocytes T; menant à l'activation de la réponse immunitaire adaptative.

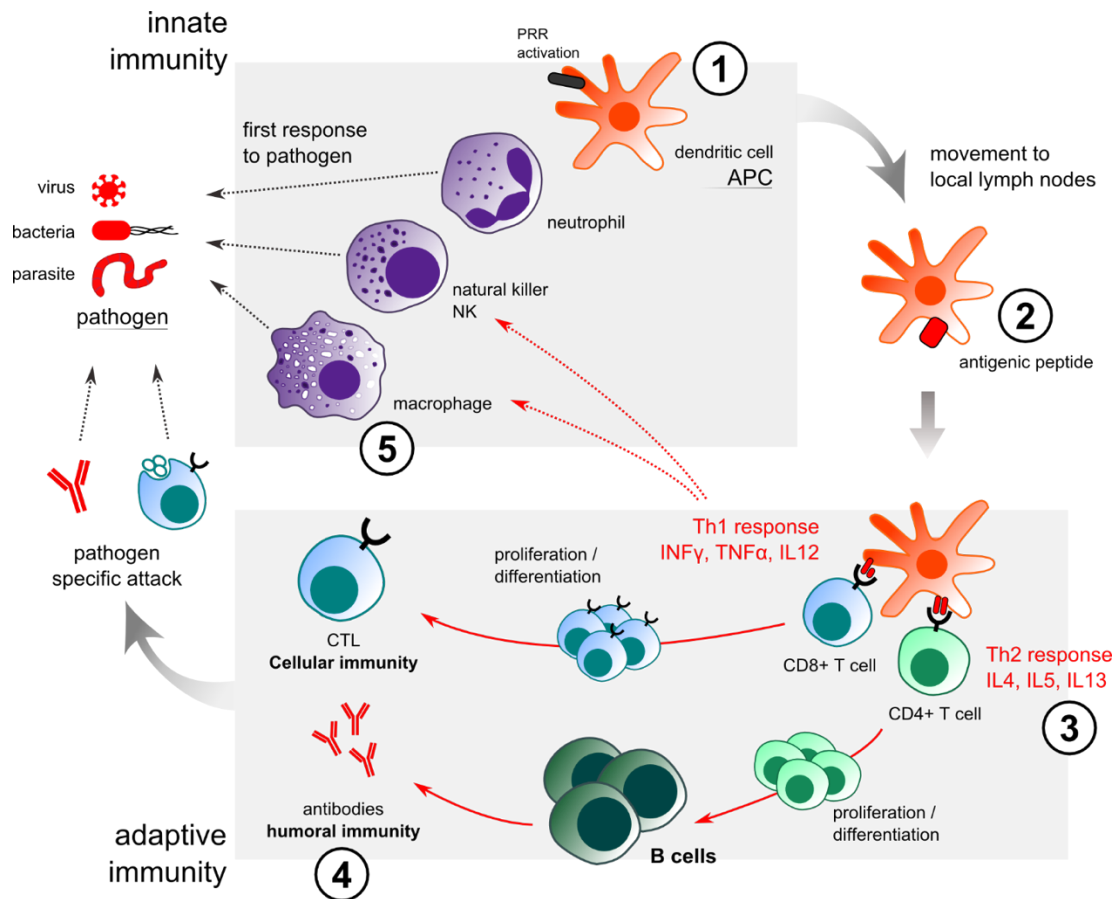


Figure 2. – La réponse immunitaire innée et adaptative (Reproduced with permission from Oz Biosciences<sup>11</sup>)

La réponse immunitaire adaptative est médiée par les lymphocytes T, qui contribuent à l'immunité cellulaire, et les lymphocytes B, qui sont responsables de l'immunité humorale. L'activation par les cellules présentatrices d'antigène (c.-à-d., les macrophages et les cellules dendritiques) des lymphocytes T va mener à leur prolifération et différenciation en plusieurs types de cellules effectrices; les lymphocytes T cytotoxiques, auxiliaires et régulateurs. Les lymphocytes T cytotoxiques vont détruire les cellules infectées par des agents pathogènes intracellulaires. Les lymphocytes T auxiliaires produisent les signaux essentiels à l'activation des lymphocytes B. Les lymphocytes T régulateurs vont supprimer l'activité des lymphocytes T auxiliaire par inhibition des cellules dendritiques immatures contribuant ainsi au contrôle de la réponse immunitaire. L'immunité à médiation cellulaire est principalement impliquée dans la guérison à la suite de l'infection et à la prévention des complications associées à la grippe.

À la suite de la première liaison d'un antigène à un récepteur présent à sa surface, les lymphocytes B prolifèrent et se différencient en plasmocytes, cellules productrices d'anticorps, et une fraction se différencie en cellules B mémoires. Lors d'une rencontre ultérieure, les cellules B mémoires produiront des anticorps de meilleure affinité qui permettront d'éliminer l'agent infectieux plus rapidement. Le système immunitaire humoral produit des anticorps contre différents antigènes grippaux. L'anticorps spécifique à l'HA est le plus important pour la neutralisation du virus et donc la prévention de la maladie. Les anticorps spécifiques de NA sont moins efficaces pour prévenir l'infection, mais ils diminuent la libération de virus par les cellules infectées.<sup>2</sup>

La réponse immunitaire mémoire conférée par l'infection protège contre une réinfection par le même pathogène ou une souche virale antigéniquement similaire. Une infection naturelle conduit à une immunité durable contre le virus infectant.<sup>2</sup> Puisque le virus de la grippe subit des changements fréquents et imprévisibles, l'immunité résultant d'une infection naturelle ne dure en général que quelques années, jusqu'au moment où une nouvelle souche échappe aux défenses de la réponse immunitaire adaptative.<sup>12</sup> D'ailleurs, on estime que les adultes seraient réinfectés par des souches dérivées en moyenne tous les 5 à 10 ans.<sup>13</sup> Cependant, l'immunité résultant d'une exposition antérieure aux virus de la grippe, soit à la suite d'une infection ou de la vaccination, pourrait limiter la sévérité de la maladie lors d'une réinfection.

## Épidémiologie de la grippe

La grippe saisonnière est une infection virale aiguë causée par les virus de l'influenza. La grippe est caractérisée par de la fièvre, des maux de têtes, maux de gorge, toux persistante, écoulement nasal, éternuements, courbatures, douleurs aux articulations et de la fatigue. La période d'incubation, c'est-à-dire le délai entre l'infection et l'apparition des symptômes, est d'environ deux jours. La plupart des individus infectés guérissent en une semaine sans avoir besoin de traitement médical spécifique.<sup>14</sup> Cependant, la grippe peut causer une maladie grave et entraîner la mort, en particulier chez les personnes considérées à haut risque telles que les femmes enceintes, les enfants de 6 à 59 mois avec conditions médicales sous-jacentes, les personnes âgées de 65 ans et plus et celles atteintes de maladies chroniques.<sup>15</sup> Notamment, les enfants de 4 ans et moins ainsi que les individus de 65 ans et plus représentent les groupes d'âge ayant les plus hauts taux d'hospitalisations associées à la grippe (224.0 et 96.8 par 100,000 personnes-saisons).<sup>16</sup> Par ailleurs, les personnes atteintes de maladies chroniques représentent jusqu'à 80% de toutes les hospitalisations associées à la grippe chez les adultes et environ 50% chez les enfants.<sup>17</sup>

Le virus de la grippe est assez contagieux avec un taux de reproduction (R) médian de la grippe saisonnière, défini comme le nombre moyen de cas de transmission attendu à partir d'un seul cas primaire déclaré au sein d'une population naïve, de 1.27 (étendue interquartile (IQR), 1.19-1.37).<sup>18</sup> La grippe se transmet bien d'une personne à l'autre par contact direct sous forme de gouttelettes produites lors de la toux ou des éternuements. Les gouttelettes d'une personne infectée sont propulsées dans les airs et se déposent sur les muqueuses respiratoires des personnes à proximité. Le virus de la grippe peut également être transmis par contact indirect avec des sécrétions respiratoires de personnes infectées ou en touchant un objet ou une surface contaminée, puis en se touchant la bouche, les yeux ou le nez avant de se laver les mains. La période de contagiosité débute 24 heures avant l'apparition des symptômes. Les personnes atteintes de la grippe sont plus contagieuses au cours des 3 à 4 premiers jours suivant l'apparition des symptômes, mais peuvent transmettre l'infection jusqu'à 5 et 7 jours suivant le début de la maladie. Chaque année, on estime que la grippe cause près de 650 000 décès et 5 millions de cas de maladie grave dans le monde.<sup>15</sup> Au Canada, la grippe se classe parmi les 10 principales causes

de décès causant environ 12,200 hospitalisations et 3,500 décès chaque année.<sup>19</sup> Au-delà des mesures d'hygiène et mesures barrières, tel que le lavage fréquent des mains et le port du masque, un autre moyen de prévenir l'infection et ses complications est la vaccination annuelle.

## **Surveillance de l'influenza**

La surveillance de l'activité grippale se fait, au Canada et aux États-Unis, en continu afin de suivre la propagation du virus de la grippe et des syndromes grippaux. Les systèmes nationaux canadien et américain sont établis afin de déterminer le moment et le lieu où l'activité grippale survient, suivre les souches circulantes et détecter les changements génétiques et antigéniques des virus de l'influenza (c.-à-d., dérive et/ou réassortiment antigénique). De plus, les systèmes de surveillance nationaux permettent de mesurer l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux dans la population. Les divers volets des systèmes de surveillance permettent d'obtenir une vue d'ensemble de l'activité grippale à travers des réseaux de laboratoires, hôpitaux et cabinets médicaux à l'échelle nationale, provinciale et territoriale.<sup>20 21</sup>

### **Au Canada**

ÉpiGrippe/FluWatch, le système national de surveillance de l'activité grippale au Canada, est composé de sept volets permettant de détecter et d'informer les programmes et politiques de santé publique.<sup>20</sup>

1. La surveillance de la propagation géographique de l'activité grippale et des syndromes grippaux permet d'établir où et quand le virus de la grippe circule dans l'ensemble du Canada. Les niveaux d'activités, établis par les provinces et territoires, sont basés sur le nombre de consultations médicales et d'éclosions signalées.<sup>20</sup>
2. La surveillance des cas de grippe confirmés en laboratoire permet de déterminer le début, le pic et la fin de la saison grippale afin d'analyser les tendances de l'activité grippale au Canada. Pour ce faire, les laboratoires provinciaux, régionaux et certains laboratoires hospitaliers déclarent le nombre hebdomadaire de tests demandés, ainsi que le nombre de tests ayant un résultat positif pour l'influenza.<sup>20 22</sup>
3. La surveillance syndromique permet une détection précoce de l'augmentation de l'activité grippale au Canada. Cette surveillance est assurée par un réseau sentinelle

(Sentinel Practitioner ILI Reporting system), regroupant des médecins et infirmières à travers le Canada, qui rapportent chaque semaine la proportion de patients qui se sont présentés à leur clinique pour des syndromes d'allure grippale (SAG) par rapport au nombre total de patients vus en clinique.<sup>23</sup> De plus, ActionGrippe/FluWatcher est un questionnaire électronique envoyé hebdomadairement à des participants à travers le Canada afin qu'ils rapportent l'apparition de SAG.<sup>24</sup>

4. La surveillance des éclosions, effectuée par les autorités de santé publique provinciales et territoriales, permet de fournir des indicateurs de l'activité grippale et du fardeau de la maladie dans certains groupes et milieux à risque (c.-à-d., établissements de longue durée, résidences pour aînés, écoles, garderies et collectivités éloignées ou isolées).<sup>20</sup>
5. La surveillance des cas sévères permet d'évaluer le fardeau de la grippe saisonnière par l'entremise des autorités de santé publique provinciales et territoriales ainsi que deux réseaux hospitaliers (IMPACT; programme canadien de surveillance active de l'immunisation et CIRN; réseau canadien de recherche sur l'immunisation) rapportant chaque semaine le nombre et le taux d'hospitalisation (par 100,000 habitants), chez les enfants (IMPACT) et les adultes (CIRN), en raison de la grippe.<sup>20 22</sup> Les ministères provinciaux et territoriaux de la Santé, à l'exception de la Colombie-Britannique, du Nunavut, de l'Ontario et du Québec, signalent chaque semaine au programme Épigrippe le nombre d'hospitalisations et de décès attribuables à la grippe survenus chez les enfants et les adultes.<sup>20</sup>
6. La surveillance des souches grippales en circulation dans la population et la résistance aux antiviraux est assurée par le laboratoire national de microbiologie. C'est à partir de ces données que les souches circulantes et les changements génétiques et antigéniques des virus de la grippe sont détectés et comparés aux souches contenues dans le vaccin antigrippal au Canada.<sup>20 22</sup>
7. La surveillance relative à la vaccination antigrippale comprend l'évaluation de la couverture vaccinale, l'innocuité et l'efficacité de terrain. Elle permet d'évaluer l'impact des programmes de vaccination dans la population.<sup>20 25</sup> L'enquête nationale



sur la couverture vaccinale contre la grippe de l'Agence de santé publique du Canada permet de mesurer l'utilisation des vaccins antigrippaux dans la population.<sup>22</sup> Santé Canada et l'Agence de santé publique du Canada procèdent à une surveillance passive et active de la sécurité des vaccins à l'aide du système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI).<sup>25</sup> De plus, le réseau national canadien d'évaluation de la sécurité des vaccins (CANVAS) du CIRN procède à une surveillance active de la sécurité des vaccins antigrippaux lors des campagnes de vaccination par l'entremise de court sondage électronique.<sup>26</sup> Finalement, l'évaluation de l'efficacité des vaccins antigrippaux est assurée par deux réseaux de surveillance : le réseau canadien de surveillance sentinelle (SPSN; Sentinel Practitioner Surveillance Network) et le réseau de surveillance des cas sévères (SOS; Serious Outcome Surveillance).<sup>27 28</sup> Le réseau SPSN mesure l'efficacité des vaccins antigrippaux chez les patients ayant consulté un médecin pour un SAG alors que le réseau SOS mesure l'efficacité des vaccins antigrippaux à prévenir les hospitalisations chez les adultes (voir section Évaluation de l'efficacité des vaccins antigrippaux).

Ensemble, ces sept volets de la surveillance fournissent un portrait global de l'activité grippale au Canada. Ces données permettent l'évaluation du fardeau de la maladie, en plus de mesurer l'impact des programmes de vaccination sur la gravité de la maladie au Canada. De plus, ces programmes permettent d'appuyer la surveillance internationale de la grippe en fournissant diverses informations sur l'activité grippale au Canada.

#### Aux États-Unis

Le système de surveillance de l'activité grippale aux États-Unis est semblable à celui du Canada. Le programme de surveillance américain, divisé en cinq composantes, est le fruit d'une collaboration entre les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et de nombreux partenaires des services de santé à travers le pays.<sup>21</sup>

1. La surveillance de la propagation et de la caractérisation génétique et antigénique des virus de l'influenza dans la population américaine est assurée par deux réseaux de laboratoires, comprenant à la fois des laboratoires cliniques et des laboratoires de santé

publique, représentés à l'échelle nationale: U.S. World Health Organization (WHO) Collaborating Laboratories System et le National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS).<sup>21</sup> Les laboratoires cliniques, qui analysent les échantillons cliniques, fournissent des indicateurs de l'activité grippale alors que les laboratoires de santé publique testent principalement à des fins de surveillance, c'est-à-dire qu'ils procèdent à la caractérisation génétique et antigénique des virus en circulation.<sup>21</sup> Tous les laboratoires rapportent chaque semaine le nombre de tests effectués, le taux de positivité global, par type de virus de l'influenza, ainsi qu'en fonction de l'âge et du sexe. De plus, les laboratoires de santé publique font aussi la surveillance de la résistance aux antiviraux et la détection de nouveaux virus de type A.

2. La surveillance des consultations médicales pour un SAG est assurée par le réseau du U.S. Outpatient Influenza-like Illness Surveillance Network (ILINet).<sup>21</sup> Similaire à la surveillance syndromique assurée par le réseau sentinelle canadien (c.-à-d., Sentinel Practitioner Illness Reporting system), les professionnels de la santé à travers le pays rapportent le nombre de patients qui ont consulté pour un SAG et le nombre total de patients vus chaque semaine à leur clinique. Ces données permettent d'obtenir le pourcentage des consultations médicales dues à un SAG afin de déterminer le niveau national d'activité grippale.
3. Le CDC National Healthcare Safety Network (NHSN) permet aux établissements de santé, incluant les établissements de soins de longue durée et les centres hospitaliers, de rapporter les cas d'infection confirmés en laboratoire parmi les patients, résidents et les travailleurs de la santé.<sup>21</sup> Ces données sont utilisées pour renforcer la surveillance de l'activité grippale ainsi que les tendances saisonnières.
4. La surveillance des hospitalisations en raison d'infection confirmée en laboratoire, chez les enfants et les adultes, est conduite par l'Influenza Hospitalization Surveillance Network (FluSurv-NET) qui comprend des hôpitaux à travers 14 états.<sup>21</sup> Ce réseau de surveillance fournit des données sur les taux d'hospitalisation pour la grippe en fonction de l'âge, le sexe et les conditions médicales sous-jacentes.<sup>29 30</sup> Depuis mars 2020, le HHS Protect Hospitalization Surveillance permet de rapporter à l'échelle nationale le nombre de

patients hospitalisés avec une infection grippale confirmée en laboratoire, la durée d'hospitalisation ainsi que le nombre de patients aux soins intensifs avec l'influenza.<sup>21</sup>

5. La surveillance de la mortalité due à l'influenza est assurée par le National Center for Health Statistics (NCHS) et Influenza-Associated Pediatric Mortality Surveillance System. Le NCHS collecte les données provenant des certificats de décès ayant pour cause un code de diagnostic clinique de grippe, pneumonie ou COVID-19.<sup>21</sup> Le Influenza-Associated Pediatric Mortality Surveillance System est un système distinct permettant de rapporter les décès associés à la grippe confirmés en laboratoire dans la population pédiatrique aux États-Unis.<sup>21</sup>

En plus de la surveillance de l'activité grippale, le CDC utilise quatre réseaux distincts pour évaluer l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux; le Flu VE Network, Influenza Vaccine Effectiveness in the Critically Ill (IVY), National Vaccine Surveillance Network (NVSN) et le VISION VE Network.<sup>31</sup> Le US Flu VE Network est un réseau sentinelle établi permettant de mesurer l'efficacité des vaccins antigrippaux chez les patients ayant consulté un médecin pour un SAG dans sept sites dispersés à travers le pays.<sup>32</sup> Le US Flu VE Network utilise le « test-negative design » afin de mesurer l'efficacité des vaccins antigrippaux à prévenir les consultations médicales pour la grippe en comparant la couverture vaccinale chez les patients ayant testé positif et ceux ayant testé négatif pour l'influenza (voir section Évaluation de l'efficacité des vaccins antigrippaux – Étude observationnelle pour plus de détail sur le devis d'étude). Le VISION VE Network collige des données sur les visites aux urgences, les hospitalisations et admissions aux soins intensifs pour la grippe alors que les réseaux IVY et NVSN sont des réseaux hospitaliers permettant de détecter les cas sévères associés à l'infection confirmée en laboratoire.<sup>31</sup> Le IVY mesure les hospitalisations et admissions aux soins intensifs avec une infection grippale confirmée en laboratoire chez les adultes.<sup>33</sup> Alors que le NVSN collecte les données d'hospitalisation avec une infection grippale confirmée en laboratoire dans la population pédiatrique.<sup>31</sup> Ces réseaux de surveillance permettent de mesurer les bénéfices de la vaccination contre la grippe en tant qu'intervention de santé publique d'une saison à l'autre.

## Les vaccins antigrippaux

La vaccination annuelle contre la grippe est un bon moyen de se protéger et ainsi protéger les autres de l'infection et de ses complications.

### Les types de vaccins antigrippaux

Deux fois par année, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) révisé la sélection des souches incluses dans les vaccins antigrippaux pour les hémisphères Nord et Sud. Cette sélection est faite en fonction des caractéristiques génétiques et antigéniques des souches en circulation afin d'assurer la protection contre l'infection par la vaccination lors des saisons subséquentes.<sup>34</sup>

Trois catégories de vaccin antigrippal sont disponibles au Canada et aux États-Unis : le vaccin inactivé contre l'influenza (VII), le vaccin vivant atténué contre l'influenza (VVAI) et le vaccin antigrippal recombinant quadrivalent (VAR4). Les vaccins trivalents (trois souches) contiennent une souche de la grippe de type A (H1N1), une souche de type A (H3N2) et une souche de la lignée B (Yamagata ou Victoria).<sup>35</sup> Les vaccins quadrivalents (quatre souches) contiennent la même formulation que le vaccin trivalent, mais au lieu d'une seule lignée B comprennent les deux types de la lignée B (Yamagata et Victoria).<sup>35</sup> La plupart des vaccins antigrippaux sont fabriqués à partir de virus de la grippe cultivés dans des œufs de poule. Cependant, l'utilisation de nouveaux vaccins issus de la culture cellulaire est de plus en plus fréquente.

#### Vaccin inactivé contre l'influenza (VII)

Parmi les VII actuellement disponibles, nous retrouvons des vaccins à virions fragmentés et des vaccins sous-unitaires (Tableau 1). Dans le cas des vaccins à virions fragmentés, le virus a été fragmenté au moyen d'un détergent. Dans les vaccins sous-unitaires, l'HA et la NA ont été purifiées davantage par l'élimination d'autres composantes virales.<sup>1</sup> Les VII contiennent généralement une dose standard d'antigène, 15 µg d'HA par souche de virus avec ou sans adjuvant.<sup>1</sup> Un vaccin inactivé à haute dose est aussi disponible, celui-ci contient une dose d'antigène de HA quatre fois plus élevée, c'est-à-dire 60 µg de HA par souche de virus.<sup>1</sup> Les formulations contenant un adjuvant ou à dose plus élevée sont conçues pour renforcer la réponse

immunitaire dans des groupes considérés plus vulnérables, tels que les personnes âgées, chez qui la réponse immunitaire est moins bonne.<sup>35</sup>

#### Vaccin vivant atténué contre l'influenza (VVAI)

Le VVAI est administré par vaporisation intranasale. Les virus de la grippe contenus dans le VVAI sont atténués pour qu'ils ne causent pas la grippe. Les virus sont adaptés au froid et sont thermosensibles, de sorte qu'ils se répliquent seulement au niveau de la muqueuse nasale et non dans les voies respiratoires inférieures.<sup>36</sup> Un seul produit est autorisé au Canada, pour les enfants et adolescents de 2 à 17 ans et les adultes de 18 à 59 ans.<sup>35</sup>

#### Vaccin antigrippal recombinant quadrivalent (VAR4)

Un seul VAR4 est autorisé aux États-Unis (FluBlok Quadrivalent) depuis 2013 alors qu'au Canada (Supemtek) le vaccin a seulement été autorisé en janvier 2021 chez les adultes de 18 ans et plus.<sup>37 38</sup> Le VAR4 contient des HA recombinantes produites dans une lignée cellulaire d'insectes. C'est un vaccin quadrivalent, sans adjuvant, qui contient 45 µg d'HA par souches administré par voie intramusculaire en dose de 0.5mL.

Tableau 1. – Caractéristiques des vaccins contre l’influenza offerts au Canada et aux États-Unis, 2018-2019

Nom commercial (Compagnie)	Type de vaccin	Voie administration	Quantité d’antigène de chacune des souches	Pays et groupe pour lequel l’utilisation du vaccin est approuvée	Milieu où est préparé le vaccin
<b>Vaccin quadrivalent</b>					
Flulaval <sup>MD</sup> Tetra (GSK)	VII (virus à virion fragmenté)	IM	15 µg / 0.5 mL	Canada et États-Unis; 6 mois et plus	Œufs de poule
Fluzonne <sup>MD</sup> Quadrivalent (Sanofi Pasteur)	VII (virus à virion fragmenté)	IM	15 µg / 0.5 mL États-Unis; 7 µg / 0.25 mL	Canada; 6 mois et plus (15 µg / 0.5 mL) États-Unis; 6 à 35 mois (7 µg / 0.25 mL) et ≥3 ans (15 µg / 0.5 mL)	Œufs de poule
Afluria <sup>MD</sup> Tetra (Seqirus)	VII (virus à virion fragmenté)	IM	15 µg / 0.5 mL	États-Unis seulement; 5 ans et plus	Œufs de poule
Flucelvax <sup>MD</sup> Quadrivalent (Seqirus)	VII (sous-unitaire)	IM	15 µg / 0.5 mL	États-Unis seulement; 4 ans et plus	Culture cellulaire
FluMist <sup>MD</sup> Quadrivalent (AstraZenaca)	VVAI	Vaporisation intranasale	10 UFF de virus vivants atténués et réassortis par dose de 0.2 mL (administrée sous forme de dose de 0.1 mL dans chaque narine)	Canada; 2 à 59 ans États-Unis; 2 à 49 ans	Œufs de poule
Flublok Quadrivalent (Sanofi Pasteur)	Recombinant HA	IM	45 µg / 0.5 mL	États-Unis seulement; 18 ans et plus	Recombinant
Fluarix <sup>MD</sup> Quadrivalent (GSK)	VII (virus à virion fragmenté)	IM	15 µg / 0.5 mL	États-Unis seulement; 6 mois et plus	Œufs de poule

Trivalent					
Influvac <sup>MD</sup> (BGP Pharma ULC, faisant affaire sous le nom de Mylan)	VII (Antigène de surface sous- unitaire)	IM	15 µg / 0.5 mL	Canada seulement; 3 ans et plus	Œufs de poule
Fluzone <sup>MD</sup> Haute dose (Sanofi Pasteur)	VII (virus à virion fragmenté)	IM	60 µg / 0.5 mL	Canada et États-Unis; 65 ans et plus	Œufs de poule
Fluad Pédiatrique <sup>MD</sup> et Fluad <sup>MD</sup> (Seqirus)	VII avec adjuvant MF59 (sous-unitaire)	IM	Enfant : 7 µg / 0.25 mL Adultes : 15 µg / 0.5 mL	Canada; enfant de 6 à 23 mois et adultes de 65 ans et plus États-Unis; adultes de 65 ans et plus	Œufs de poule
Agriflu <sup>MD</sup> (Seqirus)	VII (sous-unitaire)	IM	15 µg / 0.5 mL	Canada seulement; 6 mois et plus	Œufs de poule
Fluviral <sup>MD</sup> (GSK)	VII (virus à virion fragmenté)	IM	15 µg / 0.5 mL	Canada seulement; 6 mois et plus	Œufs de poule
Afluria <sup>MD</sup> (Seqirus)	VII (virus à virion fragmenté)	IM	15 µg / 0.5 mL	États-Unis seulement; 5 ans et plus	Œufs de poule

GSK; GlaxoSmithKline, HA; hémagglutinine, IM; intramusculaire, UFF; unités de foyers de fluorescence, µg; microgramme, VII; vaccin inactivé contre l'influenza.

Information tirée du Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2018-2019 – Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)<sup>14</sup> et Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – United States, 2018-2019 Influenza Season<sup>38</sup>





## Immunologie de la vaccination

Les vaccins antigrippaux sont conçus pour stimuler une réponse immunitaire protectrice et durable contre de futures infections. Après l'injection, les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMPs; Pathogen Associated Molecular Pattern) des antigènes contenus dans le vaccin attirent et activent les cellules dendritiques, les monocytes et les neutrophiles qui patrouillent le corps.<sup>39</sup> Leur activation mène à des changements au niveau de leur molécule de surface et à la production de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires menant à l'extravasation et l'attraction de monocytes, granulocytes et de cellules naturelles tueuses.<sup>40</sup> La création d'un environnement pro-inflammatoire entraîne la différenciation des monocytes en macrophages ainsi qu'à l'activation et à la migration des cellules dendritiques vers les organes lymphoïdes secondaires (c-à-d., les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses).<sup>39 40</sup>

Lorsque des lymphocytes T naïfs sont activés par les cellules dendritiques porteuses de l'antigène du vaccin, certains prolifèrent, se différencient en lymphocyte T auxiliaire ( $T_{FH}$ ) et migrent à proximité des follicules à cellules B où les lymphocytes  $T_{FH}$  participeront à la réponse des centres germinatifs.<sup>39 41</sup> Lors de la première rencontre des lymphocytes B naïfs avec l'antigène spécifique, soit sous forme libre ou par l'intermédiaire des cellules présentatrices d'antigènes (p. ex., cellule dendritique), les lymphocytes B captent, préparent l'antigène et migrent à proximité des follicules à cellules T pour présenter l'antigène aux lymphocytes  $T_{FH}$  afin de recruter leur aide.<sup>41</sup> Le contact entre les lymphocytes T et B peut mener à une réaction extra-folliculaire, durant laquelle des lymphocytes B se différencient en plasmocytes de courte durée de vie.<sup>39</sup> Ces plasmocytes extra-folliculaires sécrètent des anticorps de faible affinité assurant une réponse humorale rapide de première ligne (Figure 3 – Étape 1).<sup>41</sup>

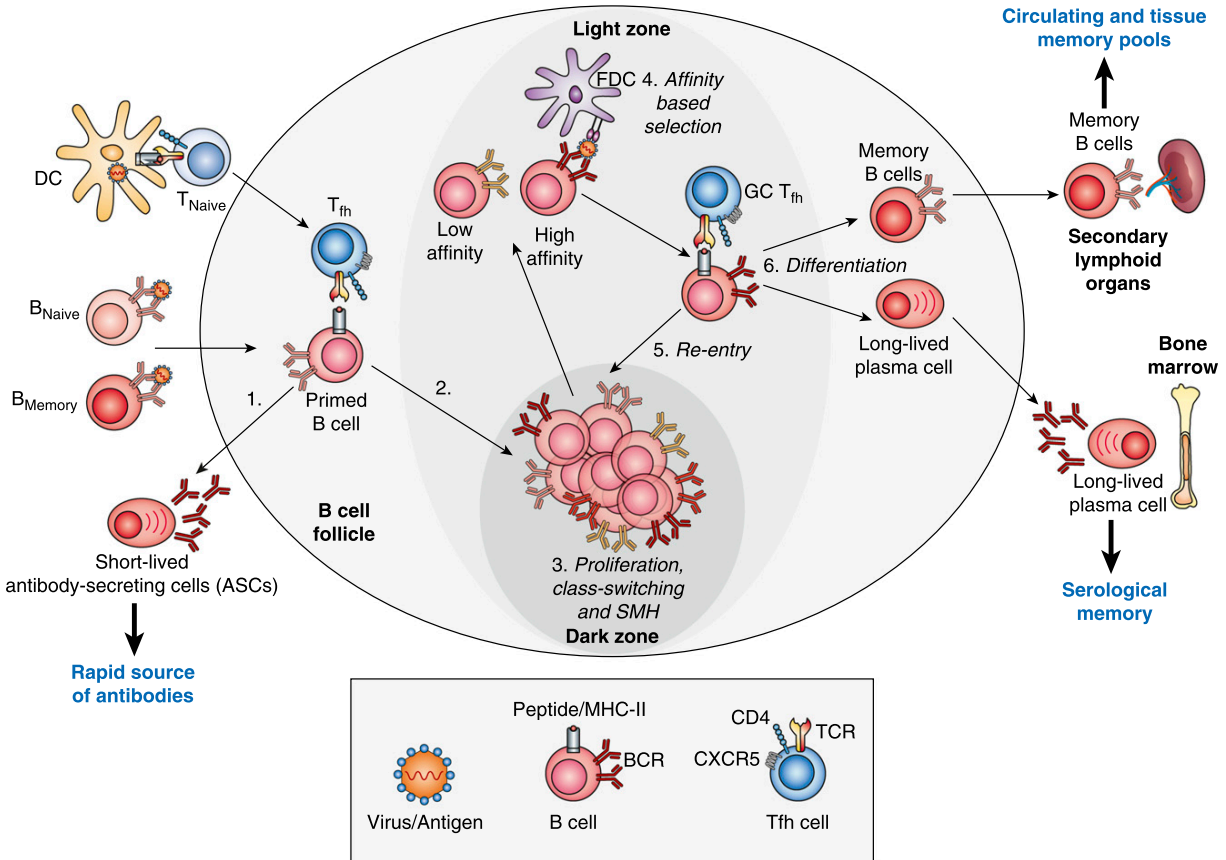


Figure 3. – La réaction des centres germinatifs dans les organes lymphoïdes secondaires (Reprinted from Koutsakos M., Nguyen T.H.O. and Kedzierska K. with permission from The Journal of Immunology<sup>41</sup>)

Par ailleurs, d'autres lymphocytes B spécifiques de l'antigène qui reçoivent suffisamment de stimulation des lymphocytes T auxiliaires mènent au développement de la mémoire humorale par l'induction des centres germinatifs dans les organes lymphoïdes secondaires (Figure 3 – Étapes 2 à 6).<sup>39 41</sup> Les lymphocytes B activés reçoivent des signaux d'activation et de survie supplémentaires menant à leur prolifération clonale massive.<sup>40</sup> Les lymphocytes B du centre germinatif subissent des hypermutations somatiques qui améliorent leur affinité pour l'antigène.<sup>39 41</sup> De plus, la commutation de classe, un processus de maturation des lymphocytes B permettant le changement de classe des immunoglobulines, peut aussi avoir lieu sous l'influence des cytokines produites par des lymphocytes T<sub>FH</sub>.<sup>40</sup> Les lymphocytes B qui survivent à

la réaction du centre germinatif se différencie finalement en lymphocytes B mémoire ou en plasmocytes sécréteurs d'anticorps de haute affinité.<sup>41</sup> Finalement, certains resteront dans les organes lymphoïdes secondaires alors que la majorité des plasmocytes à longue durée de vie migreront vers la moelle osseuse, où ils continueront à produire des anticorps assurant le maintien d'un titre d'anticorps protecteur.<sup>39 41</sup> Ainsi, les lymphocytes B mémoire et les plasmocytes assurent une protection durable contre les antigènes spécifiques du vaccin. Lors d'une exposition future, une réponse anamnésique sera produite au cours de laquelle les lymphocytes B mémoires vont rapidement proliférer et se différencier en cellules sécrétrices d'anticorps spécifiques capables de neutraliser et d'éliminer les antigènes, assurant une protection contre l'infection.<sup>40</sup>

La vaccination annuelle contre la grippe mène à la production d'anticorps et de lymphocytes B mémoire permettant d'assurer une protection contre l'infection par les souches contenues dans le vaccin. L'efficacité du vaccin dépendra de l'ampleur de la réponse immunitaire induite par la vaccination, des facteurs liés au vaccin et à l'hôte, tels que l'âge, le sexe et l'état de santé.<sup>42-44</sup> L'utilisation d'adjuvant permet d'obtenir une meilleure réponse au vaccin en favorisant la réaction inflammatoire, en augmentant la durée et l'ampleur de la réponse immunitaire.<sup>45</sup> Ainsi, les vaccins avec adjuvant et à haute dose permettent de renforcer la réponse immunitaire au vaccin afin d'assurer une meilleure protection contre l'infection pour les populations plus vulnérables.

## **Évaluation de l'efficacité des vaccins antigrippaux**

L'évaluation clinique des vaccins antigrippaux repose sur trois critères: l'immunogénicité, l'innocuité et l'efficacité, potentielle et réelle. L'évaluation de l'immunogénicité, l'innocuité et de l'efficacité potentielle des vaccins est réalisée lors d'essais cliniques randomisés contrôlés (ECR), un devis d'étude expérimentale. Des études post-commercialisation permettent de surveiller l'innocuité et de mesurer l'efficacité de terrain (réelle) dans la population générale; à l'aide de devis d'études observationnelles. L'efficacité vaccinale (EV) est définie comme la réduction du risque de la maladie chez les individus vaccinés. L'efficacité potentielle est mesurée dans un

environnement contrôlé lors d'ECR alors que l'efficacité réelle, aussi appelée efficacité de terrain, est évaluée dans la population générale lors des saisons grippales subséquentes.

## **Études expérimentales**

Les vaccins antigrippaux sont homologués sur la base des résultats des ECR démontrant l'immunogénicité, l'efficacité potentielle et l'innocuité du vaccin.<sup>46</sup>

L'immunogénicité désigne la capacité d'un vaccin à provoquer une réponse immunitaire spécifique à chacune des souches contenues dans le vaccin.<sup>46</sup> Les anticorps sériques dirigés contre l'HA sont considérés comme des corrélats de la protection induite par la vaccination antigrippale et sont quantifiés par le test d'inhibition de l'hémagglutination (HI). Le test HI mesure la concentration d'anticorps nécessaire pour empêcher les virus de l'influenza d'agglutiner les globules rouges.<sup>47</sup> Lors du test HI, une quantité normalisée d'antigène HA (4 unités d'HA /25 µL, où 1 unité d'HA correspond à 10<sup>4</sup> particules par mL) est mélangée à des antisérums dilués en série puis on y ajoute des globules rouges afin de déterminer la liaison spécifique de l'anticorps avec la molécule HA.<sup>48</sup> Ainsi, le titre HI (c.-à-d., la dilution la plus élevée à laquelle l'agglutination est observée) est une mesure de la quantité totale d'anticorps dirigés contre la protéine HA. L'immunogénicité du vaccin antigrippal est déterminée en comparant les titres d'HI avant et de deux à quatre semaines suivant la vaccination. Des titres d'HI  $\geq 1:40$  seraient associés à une réduction de 50% des cas de grippe.<sup>49</sup>

L'EV potentielle est mesurée dans un contexte optimal, c'est-à-dire que l'administration du vaccin est contrôlée, généralement de manière aléatoire et à double insu, et mesurée chez des participants en bonne santé. L'attribution aléatoire et à double insu de l'intervention, c'est-à-dire que ni les participants ni les investigateurs ne connaissent l'intervention reçue par le participant, permet de minimiser le risque d'erreur systématique qui pourrait invalider les résultats. Ainsi, l'efficacité potentielle du vaccin est mesurée en comparant la survenue des cas de grippe chez les vaccinés et les non-vaccinés (p. ex., ceux ayant reçu un placebo).<sup>50</sup>

La surveillance des effets secondaires suivant l'administration du vaccin antigrippal est un des éléments les plus importants lors de l'évaluation des vaccins. L'innocuité est évaluée lors des ECR de phase I, II et III, avant l'homologation, et à la suite de la commercialisation lors d'études

de phase IV à très grande échelle.<sup>46</sup> Les événements de réactogénicité locale et systémique doivent être bien définis à l'aide d'échelles décrivant la gravité des événements indésirables dans tous les groupes d'âge pour lesquels l'approbation du vaccin est recherchée.<sup>51</sup> Les événements indésirables graves doivent être surveillés et enregistrés pour tous les participants pendant toute la durée de l'étude. Un suivi doit être fait au moins 6 mois suivant l'administration du vaccin antigrippal afin de s'assurer qu'il n'y a pas d'apparition d'autres événements indésirables graves et de nouvelles maladies chroniques.<sup>51</sup>

Bien que les ECR soient le devis d'étude par excellence pour minimiser les biais et la confusion, elles présentent des limites importantes. Les ECR sont souvent limités à une ou deux saisons ne permettant pas de prédire l'efficacité lors des saisons subséquentes et l'inclusion est souvent restreinte aux individus en bonne santé. Ainsi, pour évaluer l'EV dans des conditions réelles (efficacité de terrain), donc lors de son utilisation dans la population générale, il est essentiel de se tourner vers des devis d'études observationnelles.

## **Études observationnelles**

Dans les devis non expérimentaux, la vaccination contre la grippe est observée et non assignée au hasard par l'investigateur. À la suite de la commercialisation, des études observationnelles sont nécessaires afin de démontrer l'efficacité de terrain du vaccin antigrippal à prévenir les cas de grippe dans un contexte réel. De plus, il est important de mesurer l'efficacité des programmes de vaccination et de déterminer si certains types de vaccins sont préférables pour certains sous-groupes de la population, tels que les groupes à risque de complication à la suite de l'infection, afin d'informer les recommandations et politiques en santé publique. Plusieurs devis observationnels permettent de mesurer l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux. Parmi ceux-ci, nous retrouvons les études de cohortes, cas-témoins et pseudo-écologiques (la méthode de dépistage); cependant comme pour toutes les études observationnelles, diverses sources de biais peuvent affecter la validité des études.<sup>52 53</sup>

### **Études de cohorte**

L'objectif d'une étude de cohorte est de mesurer et comparer l'incidence de la maladie dans un ou plusieurs groupes à l'étude.<sup>54</sup> Lors d'une étude de cohorte sur l'efficacité vaccinale

réelle, les participants à l'étude sont comparés en fonction de leur statut vaccinal (c.-à-d., vacciné et non-vacciné). Chacun des groupes est suivi dans le temps afin d'identifier ceux qui développent la maladie (c.-à-d., la grippe).<sup>53</sup> Ainsi, les taux d'incidence de la maladie sont comparés entre les groupes d'exposition afin d'obtenir un ratio de taux d'incidence ou un risque relatif (RR) en comparant l'incidence de la grippe chez les vaccinés et les non-vaccinés. Ces mesures d'incidence permettent d'estimer l'EV :

$$EV = 100\% * \left(1 - \frac{I_v}{I_{nv}}\right)$$

*I<sub>v</sub> est l'incidence de la grippe chez les vaccinés et*

*I<sub>nv</sub> est l'incidence chez les non – vaccinés*

Les études de cohorte permettent généralement de mesurer le fardeau de la maladie et le nombre de cas pouvant être évités par la vaccination.<sup>52</sup> La validité des études de cohorte repose sur l'exactitude de la mesure d'exposition, qui doit être indépendante de l'issue, et de la mesure de la maladie chez tous les participants.<sup>52</sup> Ces études, lorsque prospectives, sont généralement coûteuses puisqu'elles requièrent de suivre un grand nombre de participants, particulièrement lorsque l'issue à l'étude est rare. Cependant, il est possible de définir une cohorte à partir de données existantes telles que les bases de données administratives de soins de santé, dans un devis rétrospectif.<sup>52</sup>

#### Études cas-témoins

L'étude cas-témoins est un devis fréquemment utilisé pour évaluer l'efficacité de terrain du vaccin antigrippal. Pour ce faire, un groupe d'individus ayant développé l'infection (les cas) et un groupe de comparaison n'ayant pas développé la grippe (les témoins) sont identifiés à partir d'une population source (c.-à-d., une population d'étude hypothétique dans laquelle une étude de cohorte aurait pu être menée). Ensuite, les antécédents de vaccination sont déterminés pour tous les cas et les témoins, et les cotes (ou *odds* en anglais, c.-à-d., nombre vaccinés/nombre non-

vaccinés) de vaccination contre la grippe sont calculées et comparées pour chacun des groupes.<sup>52</sup>  
 L'efficacité vaccinale est dérivée du rapport de cotes :

$$EV = 100\% * \left( 1 - \frac{V_{cas}/U_{cas}}{V_{témoins}/U_{témoins}} \right) = 100\% * \left( 1 - \frac{Cote_{cas}}{Cote_{témoins}} \right)$$

*V<sub>cas</sub> est le nombre de cas vacciné et U<sub>cas</sub> est le nombre de cas non – vaccinés*

*V<sub>témoins</sub> est le nombre de témoins vaccinés et U<sub>témoins</sub> est le nombre de témoins non – vaccinés*

*Cote<sub>cas</sub> est la cote d'être vacciné chez les cas et*

*Cote<sub>témoins</sub> est la cote d'être vacciné chez les témoins*

Les études cas-témoins sont plus efficaces que les études de cohorte lorsque la maladie à l'étude est suffisamment rare (<10%) puisque moins de ressources (c.-à-d., temps, taille échantillon, etc.) sont généralement nécessaires pour identifier les cas.<sup>52</sup> Cependant, les études cas-témoins présentent quelques défis méthodologiques supplémentaires.<sup>55</sup> Étant donné que l'antécédent de vaccination est déterminé de manière rétrospective, il y a un risque de mauvaise classification de l'exposition. Idéalement, l'exposition devrait être déterminée à l'aide d'une preuve de vaccination créée avant l'apparition de la maladie (p. ex., registre de vaccination, dossier médical, données de réclamation, etc.).<sup>55</sup> De plus, les études cas-témoins sont particulièrement à risque de biais de sélection si l'identification des cas est influencée par le statut vaccinal. Idéalement, l'identification des cas devrait être basée sur une définition standardisée et ne devrait pas reposer sur une prise de décision clinique, ce qui pourrait introduire un biais de sélection si les non-vaccinés sont plus susceptibles d'être identifiés comme des cas. Notamment, un biais de sélection peut être introduit si les médecins sont plus susceptibles de prescrire des tests de dépistage pour la grippe aux patients qui ne sont pas vaccinés.<sup>52</sup> Finalement, le choix d'un groupe témoin approprié est un autre défi dans les études cas-témoins puisqu'il doit être choisi

de manière à ce qu'il soit aussi possible pour un témoin de devenir un cas et que la distribution de l'intervention (c.-à-d., statut vaccinal) soit identique à celle de la population qui a donné lieu aux cas.<sup>52 55</sup> Par exemple, si les cas identifiés sont plus consciencieux de leur santé, ils peuvent être plus susceptibles d'accepter la vaccination contre la grippe et de consulter un médecin pour un SAG que les témoins.

En 2005, des chercheurs canadiens ont publié la première étude sur l'efficacité du vaccin antigrippal estimée à l'aide d'un nouveau devis le « Test-Negative Design (TND) ».<sup>56</sup> Depuis, le TND est couramment utilisé pour estimer l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux. Le TND est une variation de l'étude cas-témoin dans laquelle les patients sont recrutés à la suite d'une consultation médicale correspondant à une définition prédéfinie du SAG. Les patients sont ensuite testés pour l'influenza généralement par RT-PCR, considéré comme l'étalon-or pour identifier un cas de grippe. L'EV est estimée en obtenant le rapport de cotes comparant la couverture vaccinale des patients testés positifs (cas) par rapport aux patients testés négatifs (témoins) pour l'influenza, en tenant compte des facteurs de confusion potentielle<sup>52</sup> :

$$EV = 100\% * \left(1 - \frac{Cote_{positif}}{Cote_{négatif}}\right)$$

*Cote<sub>positif</sub> est la cote d'être vacciné chez les cas testé positif pour l'influenza et*

*Cote<sub>négatif</sub> est la cote d'être vacciné chez les témoins testé négatif pour l'influenza*

La validité du TND repose sur l'hypothèse de base selon laquelle l'intervention (c.-à-d., le vaccin antigrippal) n'a pas effet sur d'autres agents pathogènes non ciblés par la vaccination antigrippale et entraînant des SAG.<sup>57</sup> Ce devis vise à réduire le risque de biais dû à la propension différentielle de l'utilisation des soins de santé puisque tous les participants consultent pour des symptômes similaires (c.-à-d., SAG).<sup>58 59</sup> De plus, le TND limite le risque de mauvaise classification différentielle du statut vaccinal puisque celui-ci est mesuré au moment du prélèvement de



l'échantillon avant de connaître le résultat du test de laboratoire.<sup>58 59</sup> Cependant, ce devis présente certaines limites, tel que le manque de puissance statistique étant donné le nombre limité de patients inclus dans l'étude. Par conséquent, il est généralement impossible de produire des estimations d'EVs spécifiques à certains groupes d'individus considérés à risque élevé de complications à la suite de l'infection grippale.

La méthode de dépistage

L'EV peut aussi être obtenue à l'aide d'un devis pseudo-écologique: la méthode de dépistage.<sup>52</sup> Ce devis utilise des données au niveau individuel sur la vaccination antigrippale des cas, et des données écologiques de couverture vaccinale de la population d'où proviennent les cas. Ces données sont utilisées pour y dériver l'estimation de l'EV <sup>60</sup> :

$$EV = 100\% * \left( 1 - \frac{PCV}{1 - PCV} * \frac{1 - PPV}{PPV} \right)$$

*PCV est la couverture vaccinale chez les cas et*

*PPV est la couverture vaccinale dans la population d'où proviennent les cas*

L'avantage de la méthode de dépistage est qu'elle ne nécessite pas de collecte de données détaillée sur les non-cas, ce qui réduit les ressources nécessaires par rapport aux autres devis présentés.<sup>52</sup> Cependant, la méthode de dépistage dépend entièrement de la validité de l'estimation de la couverture vaccinale dans la population source.<sup>61</sup> De plus, il est difficile d'ajuster pour des facteurs de confusion, car l'ajustement nécessite des estimations distinctes de la couverture vaccinale dans les sous-groupes de population définis par les niveaux des facteurs de confusion. Pour ces raisons, ce devis n'est généralement pas utilisé pour estimer l'efficacité de terrain du vaccin antigrippal.

### **Facteurs influençant la mesure d'efficacité vaccinale**

Outre le devis d'étude, plusieurs aspects méthodologiques peuvent influencer la mesure d'efficacité vaccinale. Comme pour toutes les études, la définition de cas, la mesure de

l'exposition et les facteurs de confusion devront être réfléchis et définis au préalable afin d'assurer la validité de l'estimation de l'EV. Lors de la conception de l'étude, il faudra trouver un équilibre entre le désir de fournir les résultats qui représentent le plus grand intérêt pour les décideurs en santé publique et le besoin de minimiser les biais méthodologiques.

#### Définition de cas

La grippe confirmée en laboratoire, généralement par RT-PCR, est considérée comme l'étalon-or pour les études d'efficacité vaccinale puisque ces tests sont très sensibles et très spécifiques pour détecter les virus de la grippe.<sup>62</sup> Bien que d'autres tests soient disponibles pour détecter l'infection, tels que la culture virale et les tests antigéniques rapides, ils sont généralement difficilement accessibles ou moins sensibles.<sup>63 64</sup>

La validité de l'instrument de mesure pour l'issue (p. ex., définition de cas) est caractérisée par des valeurs de spécificité, définie comme la probabilité que le test soit négatif lorsque la maladie n'est pas présente, et de sensibilité, définie comme la probabilité que le test soit positif lorsque la maladie est présente. La validité de la mesure d'efficacité repose sur la capacité à détecter et identifier les cas de grippe. Ainsi, l'utilisation d'une définition de cas peu sensible/spécifique entraînera une mauvaise classification, ce qui pourra impacter les estimations.<sup>65</sup> Cependant, il existe un compromis entre la sensibilité et la spécificité d'une mesure: c'est-à-dire qu'un test diagnostique ne peut être 100% sensible et 100% spécifique. Lorsqu'une définition de cas très sensible est utilisée, un plus grand nombre de cas sera identifié au risque d'obtenir un plus grand nombre de faux positifs. À l'inverse, une définition ultra-spécifique mènera à un plus petit nombre de cas au risque d'en manquer.<sup>66</sup>

Les définitions de cas basées sur des résultats confirmés en laboratoire sont beaucoup plus spécifiques que celles utilisant les signes et symptômes cliniques de la grippe (c.-à-d., définition clinique). L'utilisation d'une définition spécifique des cas de grippe permettra de diminuer les erreurs d'identification des cas (c.-à-d., mauvaise classification), en limitant le taux de faux positifs ce qui permettra de diminuer le nombre de cas causés par d'autres agents pathogènes que l'influenza qui ne sont pas évitable par la vaccination antigrippale.<sup>66</sup> Il a également été établi dans la littérature que l'importance de la spécificité de l'issue dépasse celle

de la sensibilité dans l'estimation de l'EV.<sup>62 67 68</sup> Cependant, l'utilisation de résultats confirmés en laboratoire dans les études sur l'EV nécessite beaucoup de ressources telles qu'une capacité de laboratoire appropriée ainsi que la technologie et les réactifs d'analyse moléculaire.<sup>52</sup> De plus, la grippe est rarement confirmée en laboratoire lors d'une consultation médicale ; ainsi le SAG, une définition clinique, est fréquemment utilisé pour identifier les cas de grippe dans les études observationnelles.

Le SAG, une définition clinique non spécifique de la grippe, est défini par l'OMS comme une infection respiratoire aiguë accompagnée de fièvre ( $\geq 38$  °C) et d'une toux apparues au cours des sept derniers jours.<sup>69</sup> Cette définition a été créée principalement dans le but d'effectuer une surveillance virologique, c'est-à-dire pour identifier l'apparition de la grippe et collecter des échantillons susceptibles d'être positifs pour l'influenza. Le SAG en tant que diagnostic est généralement utilisé pour les patients en consultation externe puisqu'il est relativement facile à utiliser.

Une définition alternative de la grippe basée sur des codes diagnostics a été validée par le Centre de surveillance de la santé des forces armées américaines (AFHSC).<sup>70 71</sup> En 2007, l'AFHSC a élaboré une définition de cas de la grippe et de SAG.<sup>70</sup> En 2015, une définition alternative de cas a été proposée pour la surveillance spécifique des SAG. Cette définition alternative comprend uniquement des codes diagnostiques qui sont associés à une valeur prédictive positive d'au moins 75 % avec les cas de grippe confirmés en laboratoire.<sup>71</sup> Ainsi, ils ont obtenu une spécificité élevée (96 %) et une sensibilité modérée (62 %) lors de l'utilisation de la définition alternative par rapport à la définition de cas avec tous les codes de fièvre.<sup>71</sup> Cette définition alternative présente un avantage méthodologique par rapport à celle de l'OMS puisqu'elle a été préalablement validée et offre une spécificité élevée ; ce qui permettrait de limiter l'impact de la mauvaise classification des cas sur l'estimation de l'EV.

Peu importe la définition utilisée, les SAG vont généralement englober une portion de cas qui seront causés par d'autres agents pathogènes que l'influenza, et ce, même au pic d'activité de la saison grippale. Ces pathogènes ont généralement une présentation clinique similaire, mais le vaccin antigrippal ne confère aucune protection contre ceux-ci. De plus, la proportion de SAG,

n'étant pas causée par les virus influenza, varie selon l'intensité de la saison et la circulation des autres virus respiratoires. Ainsi, l'estimation de l'EV contre le SAG entraînera systématiquement une sous-estimation de l'efficacité réelle et l'amplitude de la sous-estimation variera d'une saison à l'autre.<sup>72</sup>

#### Mesure de l'exposition

Dans le cadre d'une étude d'efficacité, il est primordial de mesurer le statut vaccinal de chaque participant. Par ailleurs, le moment de la vaccination est important afin de s'assurer que les individus ne soient considérés vaccinés qu'après avoir reçu le vaccin et qu'il se soit écoulé suffisamment de temps depuis la vaccination pour qu'une réponse immunitaire spécifique se soit développée (généralement  $\geq 14$  jours après la vaccination).<sup>39</sup> De plus, le type de vaccin aura un impact sur la mesure d'efficacité vaccinale puisque les vaccins à adjuvant et à forte dose sont susceptibles de produire une forte réponse immunitaire.

Le statut vaccinal peut être mesuré à l'aide de données médico-administratives (dossier médical, carnet et registre de vaccination, etc.) et par autodéclaration. Sans aucun doute, une preuve de vaccination provenant de données médico-administratives est l'instrument de mesure le plus valide.<sup>73</sup> Par contre, l'accès à ces informations est souvent limité et l'information nécessaire telle que la date et le type de vaccin administré n'y sont pas systématiquement enregistrés.<sup>52</sup> Lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir de preuve de vaccination, le participant peut rapporter lui-même (ou les parents de l'enfant) son statut vaccinal et la date d'administration du vaccin antigrippal de l'année en cours. L'autodéclaration du statut vaccinal est sujet au biais d'information pouvant mener à une mauvaise classification de l'exposition si l'information rapportée par le patient est erronée.<sup>73</sup>

Dans certains cas, l'intégration de plusieurs approches pour évaluer le statut vaccinal, tel que l'autodéclaration validée à l'aide de données médico-administratives, peut être un bon moyen de garantir la validité de la mesure d'exposition.<sup>52</sup> Par ailleurs, il est préférable de comparer la couverture vaccinale de la population à l'étude par rapport à la couverture de la population source afin de vérifier la présence de biais d'information pour le statut vaccinal.

## Facteurs de confusion

En plus de mesurer l'exposition et le critère de résultats pour tous les participants, l'investigateur devra mesurer d'autres variables importantes telles que les caractéristiques démographiques, les antécédents médicaux et habitudes de vie. Ces informations pourront être utilisées afin de corriger les estimés d'EV en fonction des facteurs de confusion connus qui peuvent affecter l'association entre l'exposition (c.-à-d., vaccination antigrippale) et l'issue (c.-à-d., test de laboratoire ou consultation médicale pour la grippe). Les facteurs de confusion considérés importants seront uniques à la question de recherche, au devis et à la population à l'étude. En revanche, certaines variables sont considérées essentielles pour évaluer l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux.

L'âge et l'état de santé sont des facteurs de confusion importants puisqu'ils sont associés à la fois au risque d'infection et à la vaccination antigrippale. Certains groupes d'âge sont considérés à haut risque d'infection, tel que les personnes âgées en raison de l'immunosénescence, et seront donc ciblés par les campagnes de vaccination, augmentant ainsi leur probabilité de recevoir un vaccin antigrippal.<sup>74 75</sup> Certaines conditions médicales ont aussi été associées à un plus grand risque de complications à la suite de l'infection et donc la vaccination annuelle est fortement recommandée pour ces groupes d'individus. Ces affections comprennent les maladies cardiaques ou pulmonaires, diabète ou autres maladies métaboliques, cancers, troubles liés à l'immunodépression, néphropathie, anémie ou hémoglobinopathie, troubles neurologiques ou du développement neurologique, obésité morbide, les enfants et adolescents (de 6 mois à 18 mois) sous traitement pendant de longues périodes par de l'acide acétylsalicylique et les femmes enceintes.<sup>35</sup> De plus, le sexe est de plus en plus considéré comme facteur de confusion puisqu'il pourrait influencer divers éléments de la réponse immunitaire ainsi que le risque de vaccination, d'infection et de manifestation clinique inhabituelle suite à la vaccination.<sup>76</sup> En outre, les facteurs qui influencent l'accès aux soins de santé, tels que l'ethnicité, le statut socio-économique, l'accès à de l'assurance et les antécédents de vaccination (c.-à-d., antigrippale, et autres maladies évitables par la vaccination), créeront aussi de la confusion.<sup>77-80</sup>

La confusion peut mener à une sous-estimation ou une surestimation de l'efficacité vaccinale. En général, le biais de confusion par indication entraînera une sous-estimation de

l'efficacité puisque les individus pour qui la vaccination est systématiquement recommandée sont considérés à plus haut risque de complication à la suite de l'infection que le reste de la population.<sup>81</sup> Au contraire, une surestimation de l'efficacité vaccinale résultera du fait que les individus en bonne santé sont généralement plus consciencieux de leur état de santé et donc plus susceptible de se faire vacciner.<sup>82</sup> C'est pourquoi il est nécessaire d'ajuster pour tous les facteurs de confusion connus afin d'assurer la validité des résultats.

## **Utilisation des bases de données administratives de soins de santé**

Les données provenant des ECR sont considérées comme l'étalon-or puisqu'elles sont recueillies de manière à assurer la qualité et la conformité des données. Par contre, leurs données ne réfèrent généralement qu'à un vaccin et une saison grippale, mesurées dans des conditions optimales, qui ne peuvent être directement transposées à une saison ultérieure en raison de la variabilité antigénique des virus de l'influenza.<sup>83</sup> De plus, les ECR sont très coûteux et excluent les individus considérés à haut risque de complication à la suite de l'infection, tels que les personnes atteintes de maladies chroniques et les femmes enceintes.<sup>84</sup> Par conséquent, les données provenant des études observationnelles sont nécessaires pour répondre au besoin de preuves sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins antigrippaux dans la population générale ainsi qu'auprès des populations vulnérables exclues des ECR.<sup>83</sup>

Au cours des dernières décennies, le domaine de la technologie a connu une croissance exponentielle, ce qui a mené à l'informatisation des données de santé. Cette informatisation a permis l'utilisation secondaire des données de soins de santé provenant du monde réel, telles que les données relatives à l'état de santé du patient et/ou à la prestation de soins de santé provenant de plusieurs sources tels que les dossiers médicaux électroniques, les données de réclamations, les registres de médicaments et de maladie.<sup>85</sup> La disponibilité de ces données permet de surveiller l'innocuité et l'efficacité de terrain des vaccins à la suite de leur commercialisation et utilisation dans un contexte réel.

Les bases de données administratives de soins de santé sont de plus en plus utilisées en recherche puisqu'elles offrent la possibilité d'analyser des centaines de milliers, voire des millions de patients avec des antécédents et conditions médicales variées en plus de permettre l'étude d'événements rares. Leur disponibilité à un coût relativement faible les rend de plus en plus accessibles à de nombreux chercheurs.<sup>86</sup> De plus, les preuves provenant du monde réel jouent un rôle grandissant dans la prise de décision en matière de soins de santé. Les régulateurs, tel que Santé Canada, les utilisent pour surveiller l'innocuité des produits médicaux à la suite de leur commercialisation alors que les comités d'experts s'y réfèrent pour informer les recommandations et leur utilisation dans la pratique clinique.<sup>87</sup>

Par rapport aux données de recherche traditionnelles recueillies dans un contexte contrôlé, les données du monde réel présentent de nombreux avantages. Leur principal atout est d'être recueillies dans un contexte non contrôlé représentant la pratique clinique courante. De plus, elles permettent de capturer des données sur des sous-populations généralement non incluses dans les ECR. Cependant, le fait que ces données soient recueillies principalement à des fins administratives entraîne certaines limites concernant leurs utilisations secondaires en recherche.<sup>88</sup> Les préoccupations concernant les données du monde réel incluent la qualité des données, le manque d'informations cliniques détaillées et une capacité limitée à contrôler pour les facteurs de confusion.<sup>84</sup> En plus des limites bien connues des études observationnelles, leur utilisation présente des défis analytiques qui sont propres aux données administratives de soins de santé.

En général, les bases de données administratives sont critiquées quant à la qualité, c'est-à-dire la validité et la complétude des données. Leurs défauts sont généralement liés au processus de collecte de données. En général, un transcrite sera généré lorsqu'un patient consultera un professionnel de la santé (p. ex., médecin) pour un problème de santé et/ou suivi médical. Lors de la rencontre, le médecin examinera le patient, posera un diagnostic et proposera une intervention (p. ex., médicaments). Le suivi, le diagnostic ainsi que l'intervention seront documentés au dossier médical par le professionnel de la santé et, dans certains cas, seront revus par des archivistes médicaux pour validation et/ou saisie dans un système informatique. Lorsque des données de réclamations sont utilisées, un intervenant s'ajoute afin de procéder à

l'évaluation, la saisie et l'exécution de la demande de réclamation. Chacune des étapes du processus de collecte de données entraîne un risque d'erreur qui pourra affecter la validité des données (p. ex., erreur de codage, erreur de diagnostic, documentation incomplète, donnée manquante, etc.) (Figure 4).<sup>84</sup>

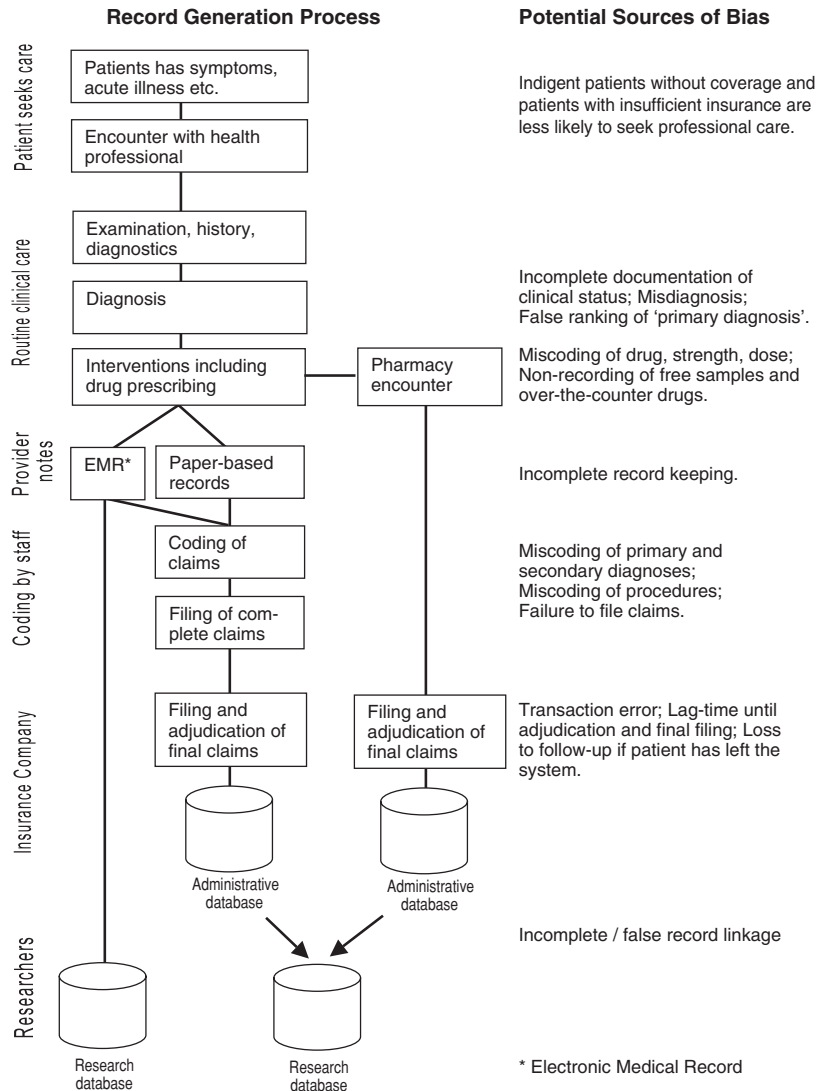


Figure 4. – Le processus de génération des bases de données administratives de soins de santé et leurs potentielles sources d'erreurs et de biais. (Reproduced with permission from Schneeweiss A. and Avorn J. 2005<sup>84</sup>, Copyright Elsevier 2005)



En plus des erreurs liées à la saisie, pour qu'un patient puisse être détecté dans la base de données administratives de soins de santé, celui-ci doit avoir un contact avec le système de santé (c.-à-d. une consultation, réclamation médicale, renouvellement de prescription à la pharmacie, etc.). Plus un individu a de contacts avec le système de santé, plus grande sera sa probabilité d'avoir un diagnostic de maladie documenté dans la base de données; c'est ce qu'on appelle la présence informée.<sup>86</sup> Ainsi, les individus retrouvés dans les bases de données administratives de soins de santé ont tendance à être plus malades que la population source, puisque les suivis médicaux ne sont généralement pas faits au hasard, mais plutôt lorsqu'ils ont un problème de santé, entraînant ainsi un biais de sélection.<sup>86 89</sup> L'inverse est aussi vrai, c'est-à-dire que l'absence d'observations au dossier médical (p. ex. absence de diagnostic, médication, condition physique, etc.), traité comme des données manquantes lors de l'utilisation des données de soins de santé, est souvent considérée comme un résultat négatif. Ce problème de données manquantes découle du fait que les données sont colligées de manière non structurée, où le professionnel de la santé enregistrera au dossier toute observation qu'il jugera pertinente d'un point de vue clinique lors de sa rencontre avec le patient.<sup>88</sup> Ainsi les patients malades sont susceptibles d'avoir plus de données que les patients en santé.<sup>90</sup> Cependant, conditionner sur le nombre de consultations de soins de santé permettrait d'éliminer ce biais.<sup>86</sup>

Un autre phénomène en lien avec la présence informée survient lorsque l'accès au système de soins de santé n'est pas universel, c'est-à-dire que la population source n'a pas accès à un régime public d'assurance maladie. Ainsi, la probabilité d'avoir un contact avec le système de santé et de se retrouver dans la base de données sera influencée par le fait d'être couvert par un régime d'assurance privé, ce qui peut représenter une population de travailleurs en meilleure santé et plus aisés.<sup>84</sup> De plus, il est souvent difficile de corriger pour le statut socio-économique en utilisant les données administratives de soins de santé. En effet, les indicateurs de statut socio-économique tels que le niveau d'éducation, le statut d'emploi, les revenus familiaux et les conditions de logement n'y sont généralement pas répertoriés.<sup>91 92</sup> Ainsi, ce biais de sélection limitera la validité externe, donc la représentativité des résultats, mais n'influencera pas leur validité interne.<sup>84</sup>

Les données de soins de santé sont de plus en plus considérées comme une riche source d'information pour la recherche, mais les réglementations sur la confidentialité rendent leur accès difficile. Aux États-Unis, la loi HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act) et au Canada, la loi PIPEDA (The Personal Information Protection and Electronic Documents Act) réglementent l'accès à l'information privée.<sup>93</sup> En ce qui concerne l'utilisation des données de soins de santé, les réglementations exigent que les données soient anonymisées en supprimant un ensemble d'identifiants tels que les noms et adresses.<sup>94</sup> Lorsque plusieurs sources de données sont combinées, le risque d'identification augmente et le processus d'anonymisation est encore plus complexe. Ainsi, les réglementations sur la confidentialité des données, bien que nécessaires pour protéger les patients, engendrent des délais et des coûts importants limitant ainsi leur utilisation pour certains chercheurs.<sup>93</sup>

Bien que l'utilisation secondaire des données de soins de santé présente quelques désavantages comparativement aux données de recherche traditionnelle, elles restent une source d'information indispensable en recherche. Le Royaume-Uni et le Danemark sont reconnus pour leurs grandes bases de données intégrant diverses sources d'information (p. ex., données de soins primaires, registre civil, registre de maladie, etc.) accessibles pour la recherche.<sup>95-97</sup> Ces bases de données uniques sont utilisées dans divers domaines et représentent des sources d'information inestimables. Ces pays sont des leaders et servent souvent d'exemple d'excellence pour l'utilisation secondaire des données administratives. Bien que souhaitable, l'implémentation d'un tel système intégré est souvent impossible dans d'autres pays en raison de la structure de leur système de santé. En revanche, la combinaison de diverses sources de données du monde réel est une alternative très intéressante en l'absence d'un système intégré. Cependant, leur pertinence doit être évaluée en fonction des forces et faiblesses de chacune des sources afin de déterminer si elles disposent des informations nécessaires pour répondre adéquatement à la question de recherche. Leurs limites doivent être prises en compte lors de l'élaboration du devis de recherche, ainsi que lors de l'interprétation et de la généralisation des résultats.<sup>98</sup>

Au Québec, il existe plusieurs sources de données médico-administratives distinctes. Notamment, la banque de données Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO), qui contient des renseignements sur les hospitalisations et

chirurgies d'un jour dans les centres hospitaliers du Québec; le Registre de vaccination du Québec, répertoriant tous les vaccins reçus par une personne au Québec, et les données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), qui contient des informations sur les soins médicaux (codes de facturation et de diagnostics) et les médicaments administrés à un patient couvert par le régime assurance médicaments de la RAMQ.<sup>99 100</sup> Ces bases de données peuvent être jumelées afin d'être utilisées en recherche, cependant leur accès doit être autorisés par la Commission d'accès à l'information (CAI) qui veille à l'application de la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels qui régit l'utilisation des banques de données médico-administratives au Québec.<sup>101</sup> Une fois l'autorisation de la CAI obtenue, les chercheurs doivent demander les données directement aux détenteurs d'informations. S'il doit y avoir un jumelage entre des renseignements personnels issus de plusieurs bases de données, le jumelage devra être réalisé par l'un des détenteurs afin de réduire la communication de renseignements personnels aux chercheurs. De plus, les dossiers de santé des patients ne sont généralement pas interopérables en raison d'un manque de compatibilité entre les systèmes qui sont choisis à la discrétion des établissements de santé au Québec, tels que les centres hospitaliers et les cabinets de médecin. L'utilisation des données du monde réelle, tel que celles de la base de données intégrée, représente un outil avec un grand potentiel pour la surveillance de l'efficacité vaccinale. Cependant, l'accès à de telles données représente un défi de taille, notamment en raison des réglementations sur la confidentialité limitant leur accès, du manque d'informatisation des données de santé (p.ex., utilisation du dossier papier), ainsi que de la compartimentalisation de l'information découlant de la structure d'un système de santé, tel qu'observé au Québec. Bien que l'accès aux données de santé intégrées au Québec soit complexe, il existe des modèles canadiens de données de santé populationnelle intégrées permettant leur utilisation secondaire en recherche, tel que l'Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) en Ontario.<sup>102</sup>

## Impact de la vaccination antérieure

L'efficacité de terrain du vaccin antigrippal a largement été étudiée au fil du temps et les estimations varient grandement d'une étude à l'autre.<sup>103 104</sup> Pourtant, des études montrent que pendant les saisons où les virus en circulation correspondent bien aux souches vaccinales, la vaccination antigrippale peut réduire de 40 à 60 % le risque de contracter la maladie.<sup>105</sup> Malgré la variabilité des résultats, les études observationnelles sont planifiées avec diligence afin de produire des résultats exempts d'erreurs systématiques en contrôlant pour diverses sources de biais, tel que la confusion due à l'âge, l'état de santé et les antécédents de vaccination.<sup>106-109</sup>

Il est bien connu que la réponse immunitaire à l'infection et à la vaccination antigrippale peut être altérée par une exposition antérieure aux virus de l'influenza. Fondamentalement expliquée comme «la première grippe est éternelle», l'empreinte immunologique de la première infection est enregistrée par les cellules B et T mémoires permettant d'offrir une protection contre la maladie lors d'exposition future.<sup>110</sup> Au cours de la dernière décennie, de nombreuses études ont questionné l'effet de la vaccination antérieure sur l'efficacité actuelle du vaccin à prévenir la maladie.<sup>111-113</sup> C'est en 1960 que Thomas Francis Jr. a proposé l'hypothèse du péché antigénique originel (OAS; Original Antigenic Sin) décrivant la réponse des anticorps à la vaccination antigrippale sur la base des mécanismes de la mémoire immunologique.<sup>114</sup> L'hypothèse OAS a fourni une explication théorique à l'influence de la vaccination répétée sur l'efficacité du vaccin antigrippal en fonction de la similarité antigénique entre les composantes des vaccins successifs et la souche épidémique (e).<sup>115</sup> Quelques décennies plus tard, en 1999, Smith et collègues ont proposé une hypothèse alternative, l'hypothèse de la distance antigénique, permettant d'expliquer la variabilité du taux d'attaque chez les individus vaccinés à plusieurs reprises.<sup>116</sup> Ainsi, ils proposent que des interférences négatives et positives sont observées lorsque le vaccin précédent (v1) a une influence sur l'efficacité de la vaccination actuelle (v2) impliquant différents mécanismes immunologiques.

Selon l'hypothèse de la distance antigénique, une interférence négative serait observée lorsque la distance antigénique entre le vaccin précédent (v1) et le vaccin actuel (v2) est faible, mais que la distance entre v1 et la souche épidémique (e) est grande (Figure 5).<sup>116</sup> Par conséquent,

la réponse immunitaire adaptative produite à la suite de la v2 ne permettra pas d'éliminer totalement e. Autrement dit, si v1 et v2 sont antigéniquement similaires, les anticorps précédemment produits en réponse à v1 pourront contrer les antigènes de v2, les éliminant et diminuant ainsi la concentration d'antigènes disponibles pour créer une réponse immunitaire adaptative dirigée contre les souches de v2. De plus, les antigènes de v2 peuvent stimuler les cellules B mémoire produites par v1. Les clones de cellules B mémoire de v1 produiront de nouveaux anticorps qui aideront à éliminer plus efficacement les antigènes de v2. L'élimination des antigènes de v2, avant qu'ils ne puissent produire une réponse immunitaire spécifique, affectera la capacité de v2 à induire une protection contre les souches sélectionnées. Si la distance entre v1 et e est grande, les anticorps et les cellules B mémoire de v1 ne reconnaîtront pas e, ainsi la réponse immunitaire adaptative de v1 ne pourra pas empêcher l'infection par e. C'est par ces mécanismes immunologiques que l'interférence négative, résultant d'une similarité antigénique entre V1 et V2 et non V1-e, entraînera une réduction de l'efficacité vaccinale attendue (Figure 5).<sup>116</sup>

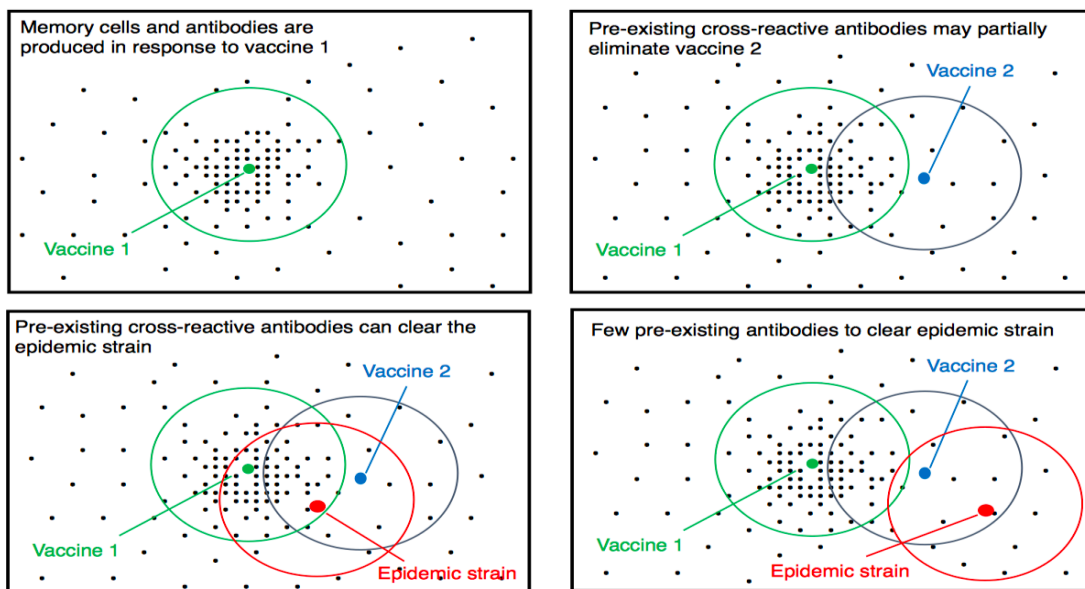


Figure 5. – L'hypothèse de la distance antigénique. (Reproduced with permission from Smith et al., 1999<sup>116</sup>, Copyright (1999) National Academy of Sciences, U.S.A.)

Au contraire, une interférence positive sera observée lorsque la distance antigénique entre v1, v2 et e est petite. Par conséquent, les anticorps produits en réponse à v1 pourront reconnaître e et ainsi contribuer à son élimination. De plus, les antigènes de v2 pourront stimuler les cellules B mémoire v1 permettant d'induire une réponse anamnétique à v1. Une interférence positive entraîne une augmentation de l'efficacité du vaccin antigrippal en recrutant le mécanisme immunologique produit par v1 pour éliminer e.<sup>111 116</sup> Le modèle proposé par Smith et collègues suggère que des taux d'attaque plus élevés ou plus faibles dépendent de la relation entre v1-v2 et v1-e lors de vaccination successive, alors que l'efficacité de la première vaccination ne dépendra que de la distance antigénique entre v1 et e. Aucune interférence ne se produit lorsque la distance antigénique entre v1 et v2 est grande.

Depuis quelques années, la vaccination répétée a attiré beaucoup d'attention en raison de son impact potentiel sur l'efficacité de terrain du vaccin contre la grippe saisonnière. Une revue de littérature publiée en 2017 a décrit en détail les travaux publiés sur l'impact de la vaccination répétée sur l'EV.<sup>111</sup> Les auteurs ont souligné plusieurs défauts méthodologiques fréquemment rencontrés dans les études sur la vaccination répétée. Notamment, ils ont soulevé que les études n'examinaient généralement qu'une saison précédente alors que l'efficacité du vaccin peut être influencée par plus d'une saison précédente. De plus, les infections antérieures sont rarement prises en compte et les analyses sont rarement stratifiées par saison grippale et type de vaccin; ce qui pourrait diluer l'efficacité du vaccin.<sup>111</sup> Ils ont effectué une méta-analyse incluant 17 études concluant que l'efficacité du vaccin peut être influencée par les saisons grippales antérieures et que l'hypothèse de la distance antigénique a probablement une influence sur la protection induite par la vaccination saisonnière; un effet particulièrement observé pour A(H3N2).<sup>111</sup> Ainsi, ils suggèrent que la mise en commun de plusieurs saisons masque des variations importantes de l'efficacité du vaccin. Une méta-analyse publiée en 2019 a mesuré l'impact de la vaccination répétée sur l'efficacité de terrain du vaccin antigrippal, par saison grippale.<sup>113</sup> Les auteurs ont conclu que la vaccination annuelle, indépendamment du statut vaccinal de la saison précédente, est associée à une meilleure protection contre l'infection par les virus influenza A(H1N1) et B. Cette association positive n'était pas statistiquement significative pour A(H3N2).<sup>113</sup> Enfin, comme la théorie de la distance antigénique ne concerne que deux expositions vaccinales, celle-ci soulève

de nombreuses questions sur l'impact de la vaccination répétée au cours de plusieurs saisons antérieures.

Bien que plusieurs études aient mesuré le statut vaccinal sur plus d'une saison, les effets observés de la vaccination antérieure sur l'efficacité du vaccin actuel varient grandement d'une étude à l'autre.<sup>117-121</sup> Certaines études ont observé un effet négatif dose-dépendant<sup>118 121</sup>, alors que d'autres n'ont pas trouvé cette association.<sup>117 120</sup> L'impact de la vaccination répétée reste un sujet complexe et multifactoriel; parfois expliqué à l'aide de l'hypothèse de la distance antigénique tandis que d'autres l'associent à des biais méthodologiques. Une étude publiée en 2019 suggère que l'antécédent de vaccination peut confondre les estimations de l'efficacité du vaccin antigrippal lorsque la probabilité d'être vacciné est associée aux antécédents de vaccination et que la vaccination antérieure modifie le risque d'infection naturelle au cours des saisons suivantes.<sup>122</sup> Étant donné que la vaccination annuelle est souvent recommandée à toute la population, il est crucial d'examiner les antécédents de vaccination tout en mesurant l'efficacité de la vaccination saisonnière. Puisque la vaccination répétée peut contribuer à réduire ou accroître l'efficacité du vaccin antigrippal, des études observationnelles d'envergure sont nécessaires afin de déterminer si à long terme la vaccination annuelle nuit à la protection contre l'infection.

## **Objectifs de la thèse**

L'objectif général de cette thèse est de déterminer si les bases de données administratives de soins de santé fournissent une estimation valide de l'efficacité de terrain du vaccin antigrippal. Pour ce faire, l'efficacité de terrain du vaccin antigrippal a été estimée dans divers contextes à l'aide de données médico-administratives provenant de fournisseurs américains. Les estimations sont comparées aux résultats obtenus par les réseaux sentinelles de surveillance de l'efficacité des vaccins antigrippaux américains considérés comme étalon-or.

Les objectifs spécifiques de recherche sont :

1. Évaluer l'efficacité des vaccins antigrippaux standard à base d'œuf (c.-à-d. vaccins trivalents et quadrivalents), définie comme une réduction du risque de consultation

médicale pour la grippe chez les individus vaccinés par rapport aux individus non vaccinés, lors de la saison grippale de 2018-2019 dans la population américaine.

2. Mesurer l'impact de la mauvaise classification de la mesure d'exposition (c.-à-d., la vaccination antigrippale) sur l'estimation de l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux standard à base d'œuf lors de la saison grippale de 2018-2019 dans la population américaine.
3. Déterminer l'impact de la vaccination répétée sur l'efficacité des vaccins antigrippaux à base d'œuf chez les individus vaccinés pour la première fois lors de la saison grippale de 2018-2019 et chez les individus vaccinés à plusieurs reprises entre les saisons grippales de 2015-2016 et 2018-2019 comparativement aux individus qui n'ont pas reçu de vaccins antigrippaux entre 2015-2016 et 2018-2019 dans une population d'utilisateurs fréquents des soins de santé de moins de 65 ans provenant de la population américaine.

Cette thèse permettra de déterminer si l'utilisation secondaire des données médico-administratives est une source de données valide et une méthode efficace pour l'étude de l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux. L'utilisation de données du monde réel permettrait de mesurer l'efficacité des vaccins antigrippaux au moment opportun et, à long terme, à moindre coût. Leur utilisation permettrait d'obtenir des estimations de mi-saison de l'efficacité des vaccins antigrippaux qui sont utiles pour orienter la sélection annuelle des souches du vaccin antigrippal et les recommandations de santé publique. Par ailleurs, les bases de données administratives de soins de santé représentent une riche source d'information qui permet une stratification plus fine des résultats afin d'évaluer l'impact de la vaccination annuelle dans les groupes à plus grand risque de complications à la suite de l'infection grippale.

## **Organisation de la thèse par articles**

Le chapitre 1 a passé en revue la littérature sur les virus de la grippe, les vaccins antigrippaux et l'étude de l'efficacité des vaccins antigrippaux. La question de recherche et les objectifs de la thèse y sont aussi présentés.

Le chapitre 2 discute des données et méthodes utilisées pour répondre à la question de recherche et aux objectifs de la thèse.



Les chapitres 3 à 6 incluent les 4 articles publiés et soumis pour publication.

Chapitre 3 – Article 1. Le recours aux données administratives de soins de santé pour l'étude de l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux amène un questionnement important sur l'utilisation des soins de santé. Ainsi, une analyse approfondie de l'impact de la vaccination sur l'utilisation des soins de santé a été effectuée avec une attention particulière aux personnes âgées de 65 ans et plus qui représente le groupe ayant le plus de complications à la suite de l'infection par les virus de la grippe. Référence Article 1: P. Doyon-Plourde, I. Fakih, F. Tadount et al., Impact of influenza vaccination on healthcare utilization – A systematic review, *Vaccine*, 2019 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.-4.051>

Chapitre 4 – Article 2. L'infection confirmée en laboratoire est un critère de résultat hautement spécifique de l'infection grippale et est considérée comme l'étalon-or pour les études de l'efficacité vaccinale. Cependant, un test de dépistage n'est pas systématiquement effectué lors de la pratique clinique courante. Ainsi, une évaluation des définitions cliniques de cas de grippe nécessitant une consultation médicale a été menée en comparant les courbes d'incidence de la grippe obtenues à l'aide de données médico-administratives à celles des réseaux sentinelle de surveillance de la grippe aux États-Unis. Référence Article 2: Doyon-Plourde P, Fortin É, Quach C. Evaluation of influenza case definitions for use in real- world evidence research. *Can Commun Dis Rep* 2022;48(9):392–5.

<https://doi.org/10.14745/ccdr.v48-09a03>

Chapitre 5 – Article 3. Un troisième article a été rédigé couvrant les deux premiers objectifs de la thèse, soit d'évaluer l'efficacité absolue des vaccins antigrippaux standard à base d'œuf (c.-à-d. vaccins trivalents et quadrivalents) lors de la saison grippale de 2018-2019 dans la population américaine et de mesurer l'impact de la mauvaise classification de la mesure d'exposition (c.-à-d., la vaccination antigrippale) sur l'estimation de l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux. Référence Article 3: Doyon-Plourde P, Fortin É, Quach C. Evaluation of the 2018–

2019 vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness using medical records and claims data, *Vaccine*, 2022

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022-08.012>

Chapitre 6 - Article 4. On trouvera enfin un dernier article couvrant le troisième objectif de la thèse, soit de déterminer l'impact de la vaccination répétée sur l'efficacité absolue des vaccins antigrippaux à base d'œufs de 2018-2019 chez les individus vaccinés pour la première fois lors de la saison grippale de 2018-2019 et chez les individus vaccinés à plusieurs reprises entre 2015-2016 et 2018-2019 comparativement aux individus n'ayant pas reçu de vaccin antigrippaux entre 2015-2016 et 2018-2019 dans une population d'utilisateurs fréquents de soins de santé âgés de moins de 65 ans provenant de la population américaine.

Le chapitre 7 clôt la thèse par une discussion et conclusions générales.

## Chapitre 2 – Données et méthodes

Ce chapitre discute des données et des méthodes auxquelles nous avons recours pour entreprendre les analyses et de leur représentativité de la population américaine.

### Éthique de la recherche

Ce projet est possible grâce à une collaboration avec Seqirus, qui nous permet d'utiliser leur base de données intégrée contenant des données administratives de soins de santé anonymisées provenant de fournisseurs américains. La base de données intègre deux types de données administratives de soins de santé; les dossiers de santé électronique (DSE) provenant de Veradigm Health Insights enrichis des données de réclamations pharmaceutiques et médicales provenant de Komodo Health Inc, New York, NY. Les données ont été couplées et anonymisées par un tiers indépendant, à l'aide d'un logiciel de couplage de données (Datavant, San Francisco, CA, USA), avec qui l'équipe de recherche n'a pas de contact direct. Selon l'énoncé de politique des trois conseils, les données anonymisées ne nécessitent pas l'approbation du comité d'éthique de la recherche. Toutefois, le projet a reçu l'approbation du comité d'éthique de la recherche en sciences et en santé (CERSES) de l'Université de Montréal (#CERSES-19-104-D).

Brièvement, afin de procéder au couplage et à l'anonymisation des données, des algorithmes d'appariement déterministes ont été utilisés par un tiers indépendant pour créer séparément deux jetons de patient anonymisés à partir des informations identifiables pour chaque patient ayant des enregistrements provenant des deux types de données administratives de soins de santé; les DSE et les données de réclamations pharmaceutiques et médicales. Pour les patients des deux sources de données ayant des correspondances sur les deux jetons (c.-à-d., nom, prénom, sexe et date de naissance), un identifiant de patient unique a été créé. Les deux sources de données ont ensuite été liées par l'identifiant commun du patient. La base de données intégrée a été validée pour vérifier qu'il ne contenait pas de renseignement personnel permettant d'identifier un patient et a été évaluée et certifiée conforme à la loi HIPAA par un statisticien tiers. Les algorithmes d'appariement ainsi que les données sources contenant les renseignements

personnels des patients restent la propriété des détenteurs respectifs des données et ne sont pas disponibles à des fins de recherche. Compte tenu des enjeux de confidentialité, le couplage ne pouvait être fait par l'étudiante.

Les données sont hébergées par Komodo Health et elles sont accessibles dans l'environnement Amazon Workspace à l'aide d'une connexion de type bureau à distance conçu spécialement pour Seqirus. Afin de maintenir la conformité HIPAA, aucune connexion internet n'est disponible dans l'environnement et l'exportation des données individuelles des patients est interdite. Toutefois, il est possible d'analyser les données, de créer des modèles et d'exporter les résultats agrégés avec l'approbation de Komodo Health.

## **Source de données**

La base de données intégrée comprend des données anonymisées provenant de la base de données ambulatoire Veradigm Health Insights enrichi des données de réclamations pharmaceutiques et médicales provenant de Komodo Health Inc, New York, NY. La base de données intégrée comprend des données démographiques, ainsi que des données de santé et de vaccination depuis 2014 pour environ 137 millions d'individus aux États-Unis.

Veradigm est une compagnie américaine qui fournit une technologie de gestion de dossier de santé électronique aux prestataires de soins de santé, tels que les cabinets de médecins et les hôpitaux. De plus, Veradigm est un fournisseur de données anonymisées de DSE ambulatoire pour la recherche. La base de données ambulatoire Veradigm Health Insights est composée des données longitudinales de DSE de soins ambulatoires provenant de Allscripts Touchworks EHR<sup>®</sup>, Allscripts Professional EHR<sup>™</sup> et de Practice Fusion qui sont représentatives à l'échelle nationale. Ces données proviennent de prestataires de soins de santé à travers les États-Unis utilisant l'un des trois systèmes de DSE composant la base de données ambulatoire Veradigm Health Insights. Ainsi, les patients apparaissent dans la base de données lorsqu'ils consultent ces prestataires de soins de santé. La base de données ambulatoire Veradigm Health Insights contient les données démographiques des patients (c.-à-d., année de naissance, sexe, race, ethnicité, région géographique et le statut tabagique), les données de santé (c.-à-d., diagnostics et les signes vitaux) ainsi que les données de vaccination. La base de données ambulatoire répertorie les

diagnostics et antécédents médicaux à l'aide des codes de classification internationale des maladies (c.-à-d., ICD-9 et ICD-10), alors que trois systèmes de codification (c.-à-d., current procedural terminology (CPT), codes d'administration des vaccins (CVX) et national drug codes (NDC)) sont utilisés pour les données de vaccination. Les données sont mises à jour sur une base mensuelle avec plus de 300 groupes médicaux et réseaux hospitaliers contribuant aux données, parmi lesquels plusieurs spécialités médicales sont représentées dont environ 60 % sont des médecins de soins primaires.<sup>123</sup> Veradigm ne procède pas à une validation systématique des données enregistrées. Cependant, le système envoie un signal lorsque des informations incohérentes sont entrées, indiquant la nécessité d'une validation des données par l'archiviste médical.

Komodo Health est une société de technologie de la santé qui a construit une vaste carte des soins de santé qui comprend des réclamations anonymisées pour plus de 320 millions de patients américains. Ces données sont représentatives de la population américaine. Les données proviennent des réseaux hospitaliers, des réseaux de médecins, des sociétés de traitement de demandes de remboursement de soins de santé, des pharmacies et des assureurs aux États-Unis, y compris tous les plans de soins Medicaid et Medicare. Dans cette étude, les données de réclamations pharmaceutiques et médicales de Komodo Health permettent d'enrichir la base de données ambulatoire Veradigm Health Insights en fournissant des informations supplémentaires sur les données de vaccination et de consultations médicale pour un SAG lorsque disponible.

La base de données intégrée a permis d'évaluer l'efficacité relative de vaccins antigrippaux dans une multitude de publications.<sup>124-128</sup> Notamment, Seqirus a publié des études comparant la protection contre le SAG chez les enfants et les adultes ayant reçu un vaccin antigrippal issu de la culture cellulaire à ceux ayant reçu un vaccin antigrippal standard à base d'œuf.<sup>127 128</sup> L'utilisation de cette base de données intégrée a permis de produire des estimations pour l'efficacité des vaccins antigrippaux à prévenir le SAG à partir de données du monde réel.

### **Contribution indépendante de l'étudiante à cette recherche**

Dans le cadre de cette thèse, l'équipe de recherche n'a eu aucun rôle dans l'acquisition, l'anonymisation et le couplage des données. La question de recherche, les objectifs, le protocole

et le plan d'analyse de cette thèse ont été développés par l'étudiante. Lors de la rédaction du protocole, seule l'équipe d'ingénieurs informatiques de VHN Consulting, sous-traité par Seqirus, avait accès à un sous-échantillon de la base de données intégrée, ainsi certains aspects du protocole ont été définis en collaboration avec VHN Consulting et Seqirus. En raison de la très grande taille de la base de données, il était nécessaire de déterminer la cohorte à l'étude ainsi que les variables nécessaires avant de procéder à l'extraction des données. À partir de la liste des variables de la base de données intégrée et de revues de la littérature effectuées par l'étudiante, celle-ci a défini les variables à extraire, en consultation avec l'équipe d'ingénieurs informatiques, afin de créer la cohorte et les covariables pour ce projet de recherche. Les définitions de cas de grippe et de syndrome d'allure grippale ont été déterminées en collaboration avec Seqirus à la suite de revues de la littérature effectuées indépendamment par l'étudiante et Seqirus. En raison du processus d'anonymisation, des exigences de stockages et de protection d'accès à l'information, l'étudiante a eu accès aux données en novembre 2020, près de 36 mois après le début du projet de recherche.

Pour des raisons de logistiques et de stockage, les données pour cette étude ont été extraites de la base de données source en plusieurs étapes par les ingénieurs informatiques de VHN Consulting:

1. À partir de la liste des codes de vaccination CPT, CVX et NDC fournis par l'étudiante, l'équipe d'ingénieur informatique a créé une variable permettant d'identifier tous les individus de la base de données intégrée ayant reçu un vaccin antigrippal lors de la saison grippale de 2018-2019. Cette extraction représentait la source de la cohorte d'exposition.
2. Pour réduire l'extraction à une taille manœuvrable dans le logiciel statistique, seuls les individus ayant au moins un enregistrement par année dans leur dossier de santé électronique entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2019 ont été sélectionnés. Un enregistrement devait contenir au moins un signe vital (p.ex., poids, taille, indice de masse corporelle, pression artérielle, fréquences cardiaques et/ou respiratoires) au dossier de santé électronique.

3. Ensuite, cinq tables de données ont été extraites contenant les données brutes (c.-à-d., non-nettoyées) provenant de la base de données intégrée pour chaque individu identifié à l'étape 2 de l'extraction (Tableau 2). Ces tables ont été segmentées en 31 fichiers distincts, en raison de leur taille, et déposés dans l'environnement Amazon Workspace pour que l'étudiante y ait accès.
4. Afin de procéder à l'extraction des individus non vaccinés, tous ceux qui ne faisaient pas partie de la source de la cohorte d'exposition identifiée à l'étape 1 représentant la source de la cohorte non exposée ont été sélectionnés. Ensuite, le critère d'inclusion à l'étape 2 a été appliqué à la cohorte non exposée et les tables de données brutes ont été extraites comme à l'étape 3 de l'extraction.

Tableau 2. – Description des tables de données brutes extraites de la base de données source

Table de données	Variables incluses
Démographique	Pour chaque identifiant de patient unique; année de naissance, sexe, race, origine ethnique, région géographique des États-Unis, statut tabagique et le nombre de visites ambulatoires par année entre 2014 et 2019.
Vaccination	Par identifiant de patient unique*; code CPT, CVX, NDC, date, saison grippale, source de données (c.-à-d., DSE, réclamation pharmacie ou médicale).
Hospitalisation	Pour chaque identifiant de patient unique; le nombre d'hospitalisations par année entre 2014 et 2019.
Données de réclamation médicale	Par identifiant de patient unique*; codes de diagnostic clinique inclus dans les définitions de cas de syndrome d'allure grippal, système de codification (c.-à-d., ICD-9 ou ICD-10), source de données, date.
Problème	Par identifiant de patient unique*; tous les codes de diagnostic clinique au DSE, système de codification, date de début et date de fin.

\* Les tables fournies par identifiant de patient unique représentent des tables en format long, c'est-à-dire qu'il peut y avoir plusieurs lignes pour un seul identifiant de patient unique.

À la suite de l'extraction des données, l'étudiante a procédé à la codification des variables, au nettoyage et à l'assemblage de la base de données. Plusieurs mois de travail ont été nécessaires afin de créer les codes de programmation des variables, de procéder à leurs lectures par le logiciel statistique, ce qui pouvait prendre plusieurs heures pour une seule variable en raison de la grande taille des fichiers, et aux nettoyages des nombreuses tables de données. De plus, l'assemblage de la base de données et la sélection des sous-cohortes ont demandé de nombreuses validations et une documentation rigoureuse de chacune des étapes effectuées par l'étudiant afin de réduire le risque d'erreur de manipulation. Finalement, la création des cohortes ainsi que les analyses, l'organisation des résultats et la rédaction des articles ont été réalisées par l'étudiante sur une période de 2 ans. La manipulation de données ainsi que les analyses ont tous été faites par l'étudiante à l'aide du logiciel statistique SAS version 9.4 (Cary, NC). Au-delà de l'accès aux données et du processus d'anonymisation, l'implication de Seqirus et de VHN Consulting à la réalisation de ce projet de thèse s'est limitée à une consultation quant à la faisabilité de la création des variables en fonction de l'information contenue dans la base de données intégrée et à l'extraction des données à l'étude.

## **Sélection de la population à l'étude**

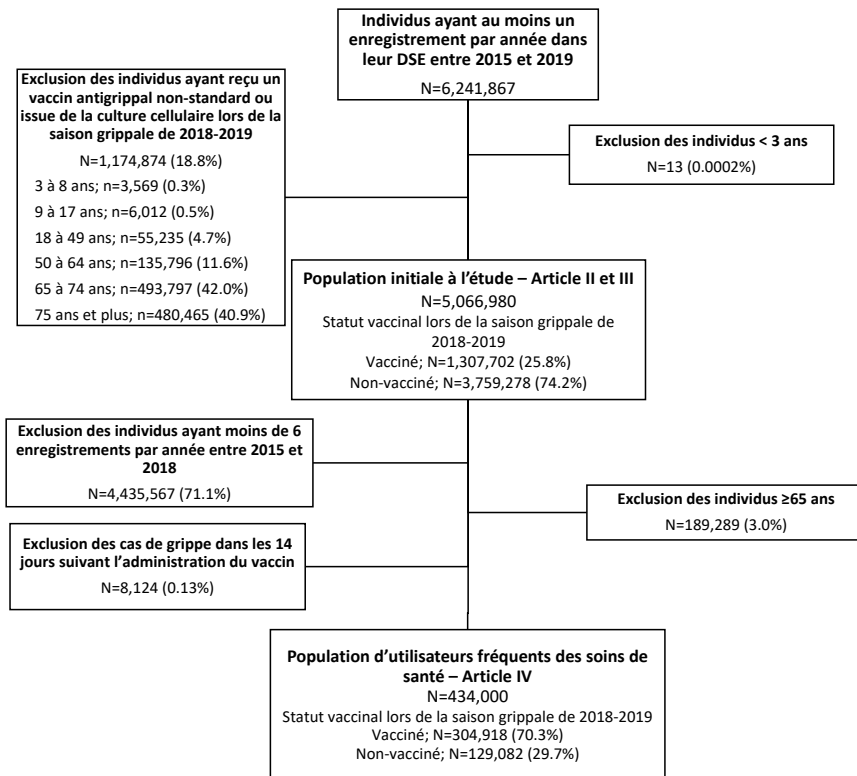
À partir de la base de données source contenant environ 137 millions d'individus, nous avons sélectionné 6,241,867 individus ayant au moins un enregistrement par année dans leur DSE entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2019 (Figure 6). Comme l'objectif était d'évaluer l'efficacité des vaccins antigrippaux standard à base d'œuf, les individus ayant reçu un vaccin antigrippal non standard (c.-à-d., avec adjuvant ou à haute dose) ou issu de la culture cellulaire lors de la saison grippale de 2018-2019 ont été exclus de la population à l'étude. De plus, les individus de moins de 3 ans ont été exclus comme il leur était impossible de respecter le critère d'inclusion initial (c.-à-d., au moins un enregistrement par année dans le DSE entre 2015 et 2019). Ainsi, les deux premiers objectifs de cette thèse visant à évaluer l'efficacité des vaccins antigrippaux standard à base d'œuf lors de la saison grippale de 2018-2019 et l'impact de la mauvaise classification de la mesure d'exposition sur l'estimation de l'efficacité vaccinale ont été



réalisés en utilisant la population initiale de 5,066,980 individus aux États-Unis (Chapitre 4 et 5 – Article 2 et 3).

À la lumière des résultats obtenus pour les deux premiers objectifs de cette thèse, la population à l'étude a été restreinte aux utilisateurs fréquents de soins de santé (c.-à-d., ayant au moins 6 enregistrements par année au DSE entre 2015 et 2018) afin de limiter l'impact des biais de détection et de mauvaises classifications sur les estimations d'efficacité vaccinales. De plus, nous reconnaissons que la restriction aux vaccins standard à base d'œufs a probablement affectée la représentativité des individus de 65 ans et plus, pour qui les vaccins antigrippaux avec adjuvants et à haute dose sont recommandés. Ainsi, la population d'utilisateurs fréquents des soins de santé a été restreinte aux individus de moins de 65 ans pour le troisième objectif de cette thèse visant à déterminer l'impact de la vaccination répétée sur l'efficacité des vaccins antigrippaux à base d'œuf de 2018-2019 (Chapitre 6 – Article 4).

Figure 6. – Sélection des populations à l'étude



## Représentativité de la population américaine

Les données démographiques de la population américaine proviennent de l'American Community Survey (ACS) mené en 2018 par le U.S. Census Bureau.<sup>129</sup> Le tableau 3 compare les caractéristiques démographiques de la population américaine et celles de la population à l'étude. La population à l'étude inclut une plus grande proportion de femmes (58.1% vs 50.8%) et est plus âgée (âge médian 54.0 vs 37.9) que la population américaine (Tableau 3). De plus, des différences sont observées au niveau de la distribution des races/ethnicités entre les populations. En général, une plus faible proportion s'identifie comme caucasien, afro-américain, asiatique et latino-américain dans la population à l'étude comparativement à la population américaine. Cette différence résulte d'un plus grand pourcentage d'individus répondant autre ou pour qui la race/ethnicité n'est pas rapportée ou retirée lors de l'anonymisation des données pour protéger l'identité des patients dans la population à l'étude (19.2% vs 7.6%). Finalement, la distribution de la population à l'étude à travers les différentes régions géographiques des États-Unis est relativement similaire à celle de la population américaine (Tableau 3). Cependant, on remarque une plus grande proportion d'individus habitant le Sud (44.0% vs 38.1%) et une plus faible proportion habitant l'Ouest (18.1% vs 23.8%) des États-Unis dans la population à l'étude comparativement à la population américaine. À la lumière de ces résultats, la population à l'étude n'a pas une bonne représentativité de la population américaine sauf en ce qui concerne la distribution de la population à travers les différentes régions géographiques des États-Unis. Ainsi, les résultats découlant de la population à l'étude ne sont pas directement généralisables à l'ensemble de la population américaine.

Tableau 3. – Caractéristique démographique de la population américaine et de la population à l'étude

	<b>Population américaine N = 322,903,030</b>	<b>Population initiale à l'étude N = 5,066,980</b>	<b>Population d'utilisateurs fréquents des soins de santé N = 434,000<sup>1</sup></b>
<b>Sexe, n (%)</b>			
Femme	163,918,840 (50.8%)	2,942,312 (58.1%)	257,000 (59.2%)
Homme	158,984,190 (49.2%)	2,123,874 (41.9%)	176,916 (40.8%)
Autre/non rapporté	0 (0.0%)	794 (0.0%)	84 (0.0%)
<b>Âge, médian</b>	37.9	54.0	46.0
<b>Groupe d'âge, n (%)</b>			
< 18 ans	73,553,240 (22.8%)	903,175 (17.8%)	127,266 (29.3%)
18 à 64 ans	200,111,209 (62.0%)	2,764,221 (54.6%)	306,731 (70.7%)
≥ 65 ans	49,238,581 (15.2%)	1,399,571 (27.6%)	0 (0.0%)
Non rapporté	0 (0.0%)	13 (0.0%)	3 (0.0%)
<b>Race/ethnicité*, n (%)</b>			
Caucasien	243,832,540 (75.5%)	3,081,502 (62.9%)	272,228 (62.7%)
Afro-américain	45,109,521 (14.0%)	449,330 (9.2%)	39,014 (9.0%)
Asiatique	20,916,028 (6.5%)	84,464 (1.7%)	3,917 (0.9%)
Latino-américain	57,517,935 (17.8%)	478,731 (9.8%)	43,207 (10.0%)
Autre/non rapporté	24,502,673 (7.6%)	972,953 (19.2%)	75,634 (17.4%)
<b>Région géographique<sup>2</sup>, n (%)</b>			
Nord-est	56,046,620 (17.2%)	855,775 (16.9%)	76,233 (17.6%)
Midwest	68,236,628 (20.9%)	919,142 (18.1%)	99,411 (22.9%)
Ouest	77,834,820 (23.8%)	916,182 (18.1%)	72,335 (16.7%)
Sud	124,569,433 (38.1%)	2,228,703 (44.0%)	179,280 (41.3%)
Autre/ non rapporté	-	147,178 (2.9%)	6,741 (1.6%)

\*Les catégories pour race sont non-exclusive pour le U.S. census bureau de 2018. Ethnicité rapportée comme une autre catégorie par le U.S. census bureau de 2018 (c.-à-d., Latino-américain ou non).

<sup>1</sup> La population d'utilisateurs fréquents des soins de santé inclut tous les individus de moins de 65 ans ayant au moins 6 enregistrements par année dans leur dossier de santé électronique entre 2015 et 2018. Un enregistrement doit contenir au moins un signe vital (p.ex., poids, taille, indice de masse corporelle, pression artérielle, fréquences cardiaques et respiratoires) au dossier de santé électronique.

<sup>2</sup> Source des données pour la population américaine est le U.S. Census Bureau United States Population Growth by Region, 2018 (n=326,687,501).

## Méthodes

Cette thèse de doctorat avait pour but de déterminer si l'utilisation secondaire de données médico-administratives permet d'obtenir une estimation valide de l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux. Pour ce faire, nous avons utilisé une étude de cohorte rétrospective afin de mesurer l'efficacité des vaccins antigrippaux standard à base d'œufs lors de la saison grippale de 2018-2019 aux États-Unis.

### Définition des variables à l'étude

#### Mesure d'exposition :

Le statut vaccinal a été déterminé à partir des dossiers électroniques de santé et des données de réclamations pharmaceutiques et médicales à l'aide des codes CPT, CVX et NDC. Les individus étaient considérés protégés, donc vaccinés, 14 jours après la date d'administration du vaccin afin de permettre le développement d'une réponse immunitaire spécifique aux vaccins antigrippaux. Les individus n'ayant pas de vaccination antigrippale figurant dans leur DSE ou de réclamation pharmaceutique et médicale ainsi que les individus ayant l'issue à l'étude dans les 14 jours suivant la date d'administration du vaccin étaient considérés non vaccinés.

Afin de mesurer l'impact de la vaccination antérieure sur l'efficacité des vaccins antigrippaux à base d'œufs de 2018-2019 (objectif 3), l'antécédent de la vaccination antigrippale entre les saisons grippales de 2015-2016 à 2017-2018 a été catégorisé ainsi :

1. Première vaccination en 2018-2019 depuis la saison grippale de 2015-2016 : inclut les individus n'ayant pas reçu de vaccin antigrippal lors des saisons grippales de 2015-2016, 2016-2017 et 2017-2018, mais vaccinés lors de la saison grippale de 2018-2019.
2. Deux vaccinations consécutives : inclut les individus vaccinés en 2017-2018 et 2018-2019, mais non vaccinés lors des saisons grippales de 2015-2016 et 2016-2017.
3. Trois vaccinations consécutives : inclut les individus vaccinés en 2016-2017, 2017-2018 et 2018-2019, mais non vaccinés lors de la saison grippale de 2015-2016.

4. Quatre vaccinations consécutives : inclut les individus vaccinés au cours des saisons grippales de 2015-2016, 2016-2017, 2017-2018 et 2018-2019.
5. Vaccinés lors de la saison grippale de 2018-2019, mais antécédent de vaccination non-consécutives : inclut les individus ayant reçu un vaccin antigrippal standard à base d'œuf lors de la saison grippale de 2018-2019 et au moins un vaccin antigrippal entre les saisons grippales de 2015-2016 et 2017-2018.
6. Non-vaccinés lors de la saison grippale de 2018-2019, mais ayant reçu au moins un vaccin antigrippal lors de la période à l'étude : inclut les individus n'ayant pas reçu de vaccin antigrippal standard à base d'œufs lors de la saison grippale de 2018-2019, mais ayant reçu au moins un vaccin antigrippal entre les saisons grippales de 2015-2016 et 2017-2018.
7. Non-vaccinés lors de la période à l'étude : inclut les individus n'ayant pas reçu de vaccins antigrippaux lors des saisons grippales de 2015-2016, 2016-2017, 2017-2018 et 2018-2019. Cette catégorie était le groupe de référence lors des analyses.

#### Issue à l'étude :

L'issue d'intérêt était une visite médicale pour un syndrome d'allure grippale spécifique à l'infection grippale. Les visites médicales incluent les soins ambulatoires ainsi que les soins hospitaliers (c.-à-d., à l'urgence et/ou admission à l'hôpital). Il convient de mentionner que les données extraites de la base de données intégrée ne permettent pas de différencier une visite médicale à l'urgence d'une admission à l'hôpital en raison d'un SAG. Les visites médicales pour un SAG spécifique ont été identifiées à l'aide des codes de diagnostic ICD-9 et ICD-10 spécifique à l'infection grippale (ICD-9 : 487 et 488; ICD-10 : J09, J10 et J11) répertoriés dans les DSE et les réclamations médicales.<sup>70</sup> La date d'incidence correspondait à la première visite médicale répondant à la définition de cas (c.-à-d., SAG spécifique à l'infection grippale) lors de la saison grippale. Les dates de début et de fin des saisons grippales ont été définies à partir des données des CDC des États-Unis.<sup>130</sup> Les visites répétées pour un SAG spécifique à l'infection grippale au cours d'une même saison n'ont pas été évaluées.

### Autres variables à l'étude :

Les variables de confusion ont été déterminées en fonction des connaissances a priori de l'association entre la vaccination antigrippale et l'infection grippale. Celles-ci incluent : l'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique, le statut tabagique, régions des États-Unis, nombre de visites médicales et d'hospitalisations lors des 12 mois précédents le début de la saison grippale, la vaccination contre le pneumocoque, antécédent de SAG spécifique à l'infection grippale, obésité, trouble du système immunitaire, troubles neurologiques ou du développement neurologique, l'état de santé et l'état de fragilité (individus de 65 ans et plus seulement).

### **Analyses statistiques**

Toutes les analyses statistiques ont été faites à l'aide du logiciel statistique SAS version 9.4 (Cary, NC). Toutes les valeurs P étaient considérées significatives à  $<0.01$ . De plus, toutes les analyses ont été stratifiées par groupe d'âge (3 à 8 ans, 9 à 17 ans, 18 à 49 ans, 50 à 64 ans et 65 ans et plus).

Afin de déterminer si l'utilisation d'une définition clinique pour le SAG spécifique à l'infection grippale était un bon proxy pour identifier les cas de grippe confirmés en laboratoire, nous avons comparé les courbes d'incidences de SAG à celles du système de surveillance de l'activité grippale aux États-Unis au cours des saisons grippales de 2015-2016 à 2018-2019 (Chapitre 4 – Article 2).

Ensuite, des modèles de régression logistique ont été utilisés pour estimer les rapports de cotes (OR), bruts et ajustés avec des intervalles de confiance à 99%, de consultation médicale pour un SAG spécifique à l'infection grippale lors de la saison 2018-2019 en fonction du statut vaccinal. Les pourcentages d'efficacité vaccinale ont été calculés en tant que  $100*(1-OR)$ .

Afin d'évaluer l'efficacité vaccinale lors de la saison grippale de 2018-2019, des modèles de régression logistique univariés et multivariés, ajustant pour les facteurs de confusion, ont été utilisés pour estimer les ORs de consultation médicale pour un SAG spécifique comparant les

individus vaccinés et les individus non vaccinés lors de la saison grippale de 2018-2019 dans la population initiale de 5,066,980 individus aux États-Unis (Chapitre 5 – Article 3).

Afin de mesurer l'impact du biais d'information sur les estimations d'EV de 2018-2019, des analyses de biais probabilistes ont été utilisées afin de quantifier les effets probables d'une mauvaise classification de la variable d'exposition dichotomique (c.-à-d., le statut vaccinal lors de la saison grippale de 2018-2019). Cette méthode consiste à reconstruire les données qui auraient été observées si la variable d'exposition avait été correctement classée, compte tenu de la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) des paramètres de classification de la mesure d'exposition afin de produire des intervalles possibles de la mesure d'effet qui intègrent à la fois l'erreur systématique et aléatoire. Les paramètres de biais spécifique aux données de cette étude n'étaient pas connus, ainsi nous avons dû nous appuyer sur des données du domaine public pour estimer des valeurs probables de Se et de Sp. Les paramètres de biais (c.-à-d., Se et Sp) ont été calculés en utilisant la couverture vaccinale des cas et des témoins (mauvaise classification différentielle de la mesure d'exposition) observée dans l'estimation de l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux de 2018-2019 par les CDC des États-Unis en fonction de l'âge.<sup>131</sup> De plus, il est possible que le statut vaccinal inscrit au DSE des patients soient autorapporté, c'est pourquoi des taux de faux positifs de 5% à 15% ont été utilisés afin d'obtenir des distributions probables des valeurs de spécificité. Ces taux de faux positifs ont été déterminés à la suite d'une revue de la littérature qui a permis de déterminer que le biais de rappel peut mener à une surestimation d'environ 15% de la couverture vaccinale.<sup>132-137</sup> La méthodologie initiale a été adaptée afin d'utiliser des valeurs fixes de sensibilité et de spécificité au lieu d'une distribution en raison de la grande taille d'échantillon et de la capacité du système à produire les résultats.<sup>138</sup> Pour chaque scénario, les valeurs fixes de Se et de Sp ont été utilisées afin de calculer les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) séparément pour les cas et les témoins. Les valeurs prédictives ont été appliquées à chaque individu de la population à l'étude pour simuler si chaque individu a été correctement classé. Pour ce faire, un nombre aléatoire est choisi entre 0 et 1 pour chaque individu, si ce nombre est supérieur à la valeur prédictive correspondante (VPP pour les exposés et VPN pour les non exposés), alors l'individu est reclassé. Après l'exercice de simulation, un rapport de cotes est calculé à l'aide du modèle de régression logistique multivarié utilisé dans les

analyses principales. Le processus de simulation et de calcul du rapport de cotes a été répété 50 fois pour chaque scénario permettant d'obtenir une distribution des estimations de l'efficacité des vaccins antigrippaux standard à base d'œufs de 2018-2019 corrigées pour l'erreur de classification de la mesure d'exposition (Chapitre 5 – Article 3).

Pour déterminer l'impact de la vaccination répétée sur l'EV, des modèles de régression logistique univariés et multivariés, ajustant pour les facteurs de confusion, ont été utilisés pour estimer les ORs de consultation médicale pour un SAG spécifique lors de la saison grippale de 2018-2019 comparant les individus vaccinés pour la première fois en 2018-2019 et les individus vaccinés plusieurs fois entre les saisons 2015-2016 et 2018-2019 aux individus non vaccinés lors de la période à l'étude (Chapitre 6 – Article 4).

Finalement, des analyses de sensibilité ont été menées afin d'évaluer la robustesse des estimations d'efficacité vaccinale. Premièrement, la présence de confusion résiduelle a été évaluée en mesurant l'efficacité des vaccins antigrippaux standard à base d'œufs lors de la période non épidémique de la grippe. Étant donné que le virus de la grippe est une cause nécessaire de l'infection, une association statistiquement significative suggérerait qu'une confusion résiduelle pourrait affecter les résultats en raison des différentes caractéristiques sous-jacentes (c.-à-d., non-mesurées) des groupes d'expositions. Deuxièmement, nous avons évalué l'impact de la perte au suivi sur les estimations d'efficacité vaccinale. Pour ce faire, l'analyse a été limitée aux individus ayant des preuves de suivi jusqu'à la fin de la période d'étude ou jusqu'à l'événement, car il est possible que les individus qui n'ont pas été vus pendant ou après la saison grippale puissent ne pas être correctement captés par les données de l'étude.



## **Chapitre 3– Impact de la vaccination antigrippale sur l'utilisation des soins de santé : Une revue systématique**

Article 1 publié dans *Vaccine*

Référence: P. Doyon-Plourde, I. Fakih, F. Tadount et al., Impact of influenza vaccination on healthcare utilization – A systematic review, *Vaccine*, 2019

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.051>

## Article 1

# Impact of Influenza Vaccination on Healthcare Utilization – A Systematic Review<sup>139</sup>

Pamela Doyon-Plourde, B.Sc.<sup>1,2</sup>

Iman Fakih, M.Sc.<sup>2,3</sup>

Fazia Tadount, M.Sc.<sup>1,2</sup>

Élise Fortin, PhD<sup>1,4</sup>

Caroline Quach, MD, M.Sc., FRCPC<sup>1,2,5,6</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Infectious Diseases, and Immunology, Faculty of Medicine, University of Montreal

<sup>2</sup>Research Institute – CHU Sainte Justine

<sup>3</sup>Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, Faculty of Medicine, McGill University

<sup>4</sup>Institut national de santé publique du Québec

<sup>5</sup>Department of Pediatric Laboratory Medicine, CHU Sainte-Justine

<sup>6</sup>Infection Prevention & Control, CHU Sainte-Justine

### Corresponding author

Caroline Quach, MD MSc FRCPC FSHEA,

Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine

3175 ch. Côte-Sainte-Catherine – B.17.102

Montréal, Québec, Canada

H3T 1C5

Tel :514-345-4931, 7430 / Fax : 5 14-345-2358 / Email : [c.quach@umontreal.ca](mailto:c.quach@umontreal.ca)

**Word count:** 3406

**Abstract word count:** 278

## **Abstract**

**Introduction:** Although a vaccine-preventable disease, influenza causes approximately 3 to 5 million cases of severe illness and about 290 000 to 650 000 deaths worldwide, which occur primarily among people 65 years and older. Nonetheless, prevention of influenza and its complications rely mainly on vaccination. We aimed to systematically evaluate influenza vaccine effectiveness at reducing healthcare utilization in older adults, defined as the reduction of outpatient visits, ILI and influenza hospitalizations, utilization of antibiotics and cardiovascular events by vaccination status during the influenza season.

**Methods:** We searched MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane Library and considered any seasonal influenza vaccine, excluding the pandemic (2009-10 season) vaccine. Reviewers independently assessed data extraction and quality assessment.

**Results:** Of the 8,308 citations retrieved, 22 studies were included in the systematic review. Overall, two studies (9%) were deemed at moderate risk of bias, thirteen (59%) at serious risk of bias and seven (32%) at critical risk of bias. For outpatient visits, we found modest evidence of protection by the influenza vaccine. For all-cause hospitalization outcomes, we found a wide range of results, mostly deemed at serious risk of bias. The included studies suggested that the vaccine may protect older adults against influenza hospitalizations and cardiovascular events. No article meeting our inclusion criteria explored the use of antibiotics and ILI hospitalizations. The high heterogeneity between studies hindered the aggregation of data into a meta-analysis.

**Conclusion:** The variability between studies prevented us from drawing a clear conclusion on the effectiveness of the influenza vaccine on healthcare utilization in older adults. Overall, the data suggests that the vaccine may result in a reduction of healthcare utilization in the older population. Further studies of higher quality are necessary.

**Keyword:** Influenza, vaccines, vaccine effectiveness, healthcare, aged

## **Introduction**

Influenza contributes directly and indirectly to a large number of hospitalizations and deaths, 90% of which occur in older adults.<sup>140</sup> Influenza vaccination remains the cornerstone of influenza prevention, as recommended by the National Advisory Committee on Immunization.<sup>141</sup> While seasonal vaccination is recommended for everyone, individuals with underlying medical conditions and people 65 years and older, who are at higher risk of complications if infected are prioritized.

Previous systematic reviews on the effectiveness of the influenza vaccine have been published.<sup>142-145</sup> Yet, results have been inconclusive due to methodological flaws and low quality of the included studies. Additionally, there has not been a recent review of studies evaluating the effectiveness of influenza vaccination in older adults. To address this gap in the literature, we conducted a systematic review of the effectiveness of the influenza vaccine in older adults at preventing healthcare utilization and reducing the risk of cardiovascular events, during the epidemic season.

## **Methods**

### **Protocol Registration, Search Strategy and Study Selection**

Our protocol was registered in PROSPERO (ID: CRD42017073549). We searched five electronic databases (MEDLINE, EMBASE, CINAHL, The Cochrane Library and [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) to identify studies published between January 1<sup>st</sup>, 2000, and August 31<sup>st</sup>, 2017. We restricted the literature search to reflect changes in influenza diagnostic methods following 2000. The search strategy was developed in collaboration with a research librarian. The initial search was developed in MEDLINE and adjusted to other databases (Supplementary 1). After removal of duplicates, two reviewers (I.F. and P.D.P.) independently reviewed titles and abstracts, then selected full texts to evaluate the eligibility of each reference. References of identified systematic review on influenza vaccine effectiveness were screened to identify studies missed by the database search. In case of disagreement, a third reviewer was asked to arbitrate

(C.Q.). The review process was completed using Distiller SR online software (Evidence Partners Inc, Ottawa, Canada).

### **Study Eligibility**

We included observational studies evaluating the effectiveness of influenza vaccine on healthcare utilization and the risk of cardiovascular events in older adults. Studies evaluating adults 65 years of age and older were included. We focused our research question on older adults because they are considered at higher risk of complications if infected. We excluded ecological studies, case reports and case series as these designs do not allow to answer the research question. Only articles in English or French were included. We considered all types of influenza vaccines, except the 2009-2010 pandemic vaccine, as our research question was focused on seasonal influenza. We did not restrict on medical conditions or settings.

We included studies that evaluated participants who had received the influenza vaccine at least 14 days before illness onset. Our primary outcome was healthcare utilization defined as outpatient visits for influenza-like-illness (ILI), hospitalization for ILI (defined as an acute respiratory infection with objectively measured temperature of  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  and cough with onset in the last 10 days<sup>34</sup>), hospitalization for influenza (defined as a diagnosis of influenza ICD-9/ICD-10 coded or a laboratory confirmed infection (LCI) by PCR or viral culture), all-cause hospitalization and overall utilization of antibiotics in defined daily doses. The secondary outcome was cardiovascular events during the influenza season. We excluded test-negative study designs as these only include participants tested for influenza, which implies ILI and healthcare utilization for all participants. We only included outcomes that occurred during the influenza season.

### **Data Extraction**

A data extraction form was specifically developed for this systematic review. The extraction process was piloted independently by two reviewers (F.T. and P.D.P.) to assess the quality and the consistency of data collection. We extracted the following data: population

characteristics; intervention description, vaccine type; outcome definition, number of events by vaccination status; follow-up period, influenza season; and vaccine strains' match. Effect measures extracted included odds ratio (OR), hazard ratio (HR), risk ratio (RR), and vaccine effectiveness (VE) estimates. Meetings were held to compare data extractions and resolve any discrepancies between reviewers. In case of a disagreement, a third reviewer was asked to arbitrate (C.Q.).

### **Quality Assessment**

We evaluated studies' risk of bias using the Cochrane tool (ROBINS-I) to assess methodological quality and studies' validity.<sup>146</sup> To be considered at moderate risk of bias due to confounding, it was critical to appropriately control for health status and functional status. If at least one of these confounding factors was not appropriately controlled for, the study was deemed at serious risk of bias due to confounding. A study was considered at critical risk of bias if both health status and functional status were not appropriately controlled for in the analysis. Functional status was ascertained if details about a diagnosis of dementia and/or mention of a subject's need for assistance in activities of daily living was mentioned.<sup>147</sup> We determined the quality of evidence and strength of recommendations for each clinical outcome using the GRADE tool.<sup>148</sup>

### **Data Analysis**

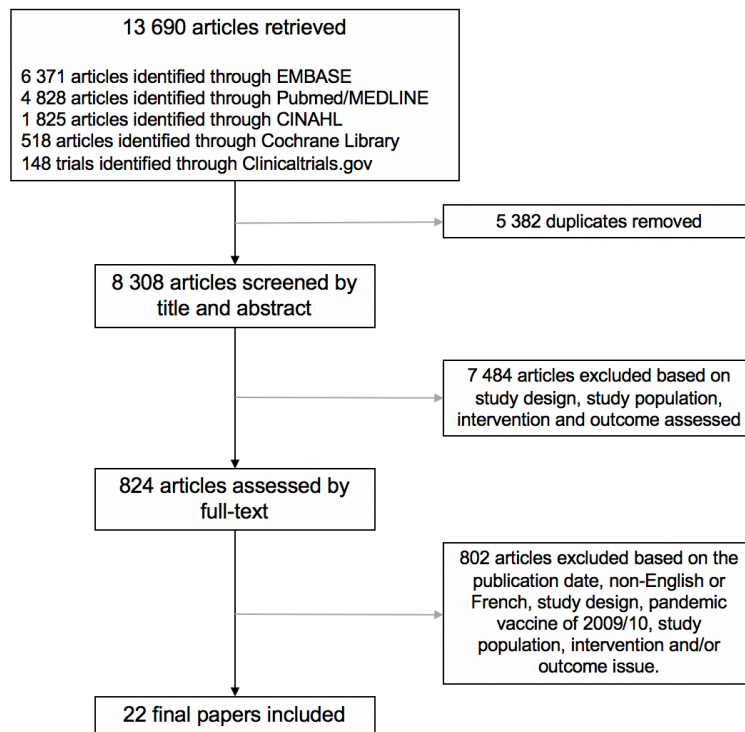
A descriptive analysis of the included studies was performed. Forest plots were created for each outcome presented by study design and health status. We tested for heterogeneity between studies stratified by outcomes, using the  $I^2$  statistics (R, version 3.4.3). If the heterogeneity was less than 50%, we proceeded to a meta-analysis as previously stated in the research protocol.

## Results

### Study characteristics

Overall, 22 articles were included in the systematic review (Figure 7).<sup>149-170</sup> Studies were conducted between the 1994-1995 and the 2016-2017 influenza seasons in Europe (55%), Asia (36%) and America (9%). One (4.5%) study looked at individuals from nursing home facilities<sup>170</sup> and two (9.1%) only included individuals with underlying medical conditions (Tableau 4).<sup>152 156</sup>

Figure 7. – Study Identification Flow Chart.



Eight (36.4%) studies looked at outpatient visits<sup>149 150 153-155 160 163 164</sup>; seven (31.8%) at influenza hospitalizations<sup>149 151 155 161 165 166 169</sup>; six (27.3%) at all-cause hospitalizations<sup>155 158 159 162 168</sup> and seven (31.8%) reported cardiovascular events.<sup>152 155-159 167</sup> Four (18.2%) articles reported more than one outcome of interest.<sup>149 155 158 159</sup> We found no article meeting our inclusion criteria for the use of antibiotics and ILI hospitalizations.

Tableau 4. – Summary of the Studies Included in the Systematic Review

Authors	Year	Study design	Country	Study population	Follow-up period	Vaccine type/match	Outcome measures	Risk of bias
Hergens et al. <sup>150</sup>	2017	Cohort	Sweden	"All individuals aged 65 years and older registered in Stockholm County on 1 October 2016."	10/2016 to 01/2017	TIV/NA	LCI: aHR 0.76 (0.65-0.89)	Serious
			Finland	"All individuals aged 65 to 100 years old permanently living in Finland on 1 October 2016."	10/2016 to 01/2017	TIV/NA	LCI: aHR 0.67 (0.63-0.72)	
Leval et al. <sup>149</sup>	2016	Cohort	Sweden	All individuals aged 65 years and older registered in Stockholm at the start of each season.	10/2011 to 05/2012	TIV/NA	Outpatient cases: aHR 0.86 (0.64-1.17) Inpatient cases: aHR 0.94 (0.68-1.31)	Serious
					10/2012 to 05/2013		Outpatient cases: aHR 0.62 (0.35-1.10) Inpatient cases: aHR 0.48 (0.34-0.69)	
					10/2013 to 05/2014		Outpatient cases: aHR 0.59 (0.33-1.05) Inpatient cases: aHR 0.51 (0.31-0.83)	
					10/2014 to 05/2015		Outpatient cases: aHR 0.89 (0.69-1.15) Inpatient cases: aHR 0.79 (0.68-0.93)	
Havers et al. <sup>151</sup>	2016	Case-control	USA	Adults aged 50 years and older in select counties in 10 states (California, Colorado, Connecticut, Georgia, Maryland, Minnesota, New Mexico, 2 sites in New York, Oregon and Tennessee).	10/2010 to 04/2011	NA/Influenza B component well match	65-74 y.o. LCI hospitalization: aVE 61.0% (4.3% to 84.1%) 75 and older LCI hospitalization: aVE 57.3% (15.9% to 78.4%)	Moderate
Fang et al. <sup>152</sup>	2016	Cohort	Taiwan	"All patients diagnosed with chronic kidney disease who visited health care	01/1999 to 12/2008	NA/NA	65-74 y.o. HF hospitalization: aHR 0.28 (0.18-0.43)	Serious



			facilities in Taiwan over a 10-year period."				75 years and older HF hospitalization: aHR 0.33 (0.21-0.50)		
Souty et al. <sup>153</sup>	2015	Case-base	France	Individuals of 65 years and older in metropolitan France.	2010/2011 2011/2012 2012/2013 2013/2014 Early 2014/2015		TIV/Good match Good match Good match Good match Mismatch	ILI cases: VE 55% (41% to 66%) ILI cases: VE 31% (16% to 43%) ILI cases: VE 57% (49% to 64%) ILI cases: VE 57% (37% to 72%) ILI cases: VE 11% (-4% to 23%)	Critical
Simpson et al. <sup>155</sup>	2013	Cohort	Scotland	Individuals of 65 years and older registered with practicing practices throughout Scotland.	2000/2001 to 2008/2009		TIV/ 2005/2006 poor match; 2008/2009 good match	ILI cases: aVE 19.3% (-3.3% to 36.9%) Influenza-pneumonia hospit.: aVE 11.6% (-2.4% to 23.6%) All-cause hospitalization: aVE 13.1% (9.5% to 16.6%) CVD Hospitalization: aVE 12.8% (6.4% to 18.7%)	Moderate
Sung et al. <sup>156</sup>	2014	Cohort	Taiwan	Older patients (55 years and older) with a diagnosis of COPD over a 8-year period.	01/2000 to 12/2007		NA/NA	ACS hospitalization 65-74 y. o.: aHR 0.51 (0.36-0.71) 75 years and older: aHR 0.31 (0.19-0.50)	Serious
Lin et al. <sup>157</sup>	2014	Case-control	Taiwan	Individuals of 65 years and older from Taiwan's National Health Insurance program in 2006.	2006/2007 to 2008/2009		NA/NA	Stroke hospitalization: aOR 0.80 (0.64-0.98)	Serious
Seo et al. <sup>159</sup>	2014	Case-control	Korea	Patients who visited cardiovascular and pulmonary clinics during the influenza epidemic period.	12/2011 to 05/2012		NA/Good match	People 65 years and older All-cause hospitalization: aOR 0.46 (0.32-0.66) CVD hospitalization: aOR 0.44 (0.29-0.68)	Serious
Kafatos et al. <sup>160</sup>	2013	Cohort	England and Wales	Patients registered with a practice by 1 September 2010.	09/2010 to 03/2011		TIV/Good match	65-74 y. o. ILI cases: aVE 43.2% (29.7% to 54.0%) 75 years and older ILI cases: aVE -4.5% (-42.2% to 23.2%)	Serious
Falchi et al. <sup>154</sup>	2013	Case-base	France	Individuals covered by the CNAMTS in France.	2010/2011		TIV/Good match	65 years and older ILI cases: VE 51% (35% to 63%) 65 years and older LCI cases:	Critical

								All influenza viruses VE 49% (-9% to 78%) A(H1N1)pdm09 VE 79% (-45% to 99%) Influenza B VE 43% (-38% to 78%)	
Gasparini et al. <sup>161</sup>	2013	Case-control	Italy	Older adults (> 64 years old) residing in Genoa, Italy.	2010/2011	Adjuvanted /Good match		Influenza hospitalization: aOR 0.05 (0.01-0.23) By vaccine type: Inflexal-V aOR 0.05 (0.01-0.37) Fluad aOR 0.12 (0.01-1.39)	Serious
Seo et al. <sup>158</sup>	2013	Case-control	Korea	Patients who visited cardiovascular and pulmonary clinics during the influenza epidemic period.	12/2010 to 02/2011	NA/Good match		People 65 years and older All-cause hospitalization: aOR 0.48 (0.30-0.78) CVD hospitalization: aOR 0.27 (0.11-0.66)	Serious
Hottes et al. <sup>162</sup>	2011	Cohort	Canada	Adults of 65 years and older from administrative databases in Manitoba (MIMS and Centre for Health Policy data).	2000/2001 2001/2002 2002/2003 2004/2005 2005/2006	NA/ Good match Good match Good match; A/H3 mismatch Good match; A/H3 mismatch; B		Overall hospitalization: aVE -16% (-46% to 8%) aVE 4% (-28% to 29%) aVE 3% (-29% to 27%) aVE 30% (9% to 46%) aVE 3% (-36% to 31%)	Serious
Kissling et al. <sup>163</sup>	2009	Case-control	Denmark	"Elderly living in selected sentinel GP practice catchment areas in Denmark."	2008/2009	TIV/Good match		Outpatient visit: OR 1.49 (0.69-3.23)	Critical
		Setting: Community-dwelling	Portugal	"Elderly living in selected sentinel GP practice catchment areas in Portugal."	2008/2009	TIV/Good match		Outpatient visit: OR 0.78 (0.35-1.75)	
Ozasa et al. <sup>164</sup>	2006	Cohort	Japan	Older adults (65 years and older) living in rural area of Kyoto Prefecture, Japan.	12/2003 to 03/2004	TIV/Mismatch		Outpatient visit: aOR 0.78 (0.40-1.52)	Serious

			Setting: Community- dwelling						
Christenson et al. <sup>166</sup>	2004	Cohort	Sweden	All individuals of 65 years and older in Stockholm County, Sweden.	12/1999 05/2000	to	TIV/NA	Influenza hospitalization: OR 0.63 (0.53-0.75)	Critical
Lavallée et al. <sup>167</sup>	2002	Case-control	France	French population aged 60 years and older.	1998/1999 1999/2000	to	TIV/NA	75 years and older Cardiovascular event: aOR 0.65 (0.12-3.56)	Serious
Takahashi et al. <sup>168</sup>	2001	Cohort	Japan	All residents of 3 years and older of Kawaura, a rural town in Kumamoto Prefecture, Japan.	12/1999 03/2000	to	TIV/NA	Respiratory disease hospitalization: RR 0.13 (0.04-0.44) Non-respiratory disease hospitalization: RR 0.32 (0.20-0.50)	Critical
Crocetti et al. <sup>169</sup>	2001	Case-control	Italy	Individuals aged 65 years or older, residents in Health District no. 10 in the Tuscany region.	12/1994 03/1995	to	NA/NA	Influenza hospitalization: aOR 0.67 (0.48-0.95)	Serious
Deguchi et al. <sup>170</sup>	2001	Cohort	Japan	Individuals older than 65 years who resided in 301 welfare nursing homes in Osaka Prefecture, Japan.	11/1998 03/1999	to	TIV/NA	All-cause hospitalization: VE 82.3%	Critical
Christenson et al. <sup>165</sup>	2001	Cohort	Sweden	People of 65 years and older in Stockholm, Sweden.	12/1998 05/1999	to	TIV/Good match	Influenza hospitalization: VE 46% (34% to 56%)	Critical

Effect measure (95% CI); ACS, Acute coronary syndrome; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; CVD, Cerebrovascular and cardiovascular disease; HF, Heart failure; ILI, Influenza-like-illness; LCI, Laboratory confirmed infection; NA, not available; TIV, trivalent inactivated vaccine; y. o., years old; aHR, adjust hazard ratio; aOR, adjust odds ratio; OR, crude odds ratio; aVE, adjust vaccine effectiveness; VE, vaccine effectiveness; RR, risk ratio.

## Within-Study Risk of Bias

Overall, two (9%) studies were deemed at moderate risk of bias, thirteen (59%) at serious risk of bias and seven (32%) at critical risk of bias (Tableau 4). Confounding bias was mostly due to unadjusted statistical estimates and confounding by indication. Possible misclassification, often associated with recall bias, was observed in nine (41%) studies. Eight (36.4%) studies were deemed at risk of bias due to inappropriate handling of missing data in the analysis. Four (18.2%) studies were considered at risk of selection bias due to unclear reporting of selection criteria.

## Results of individual studies

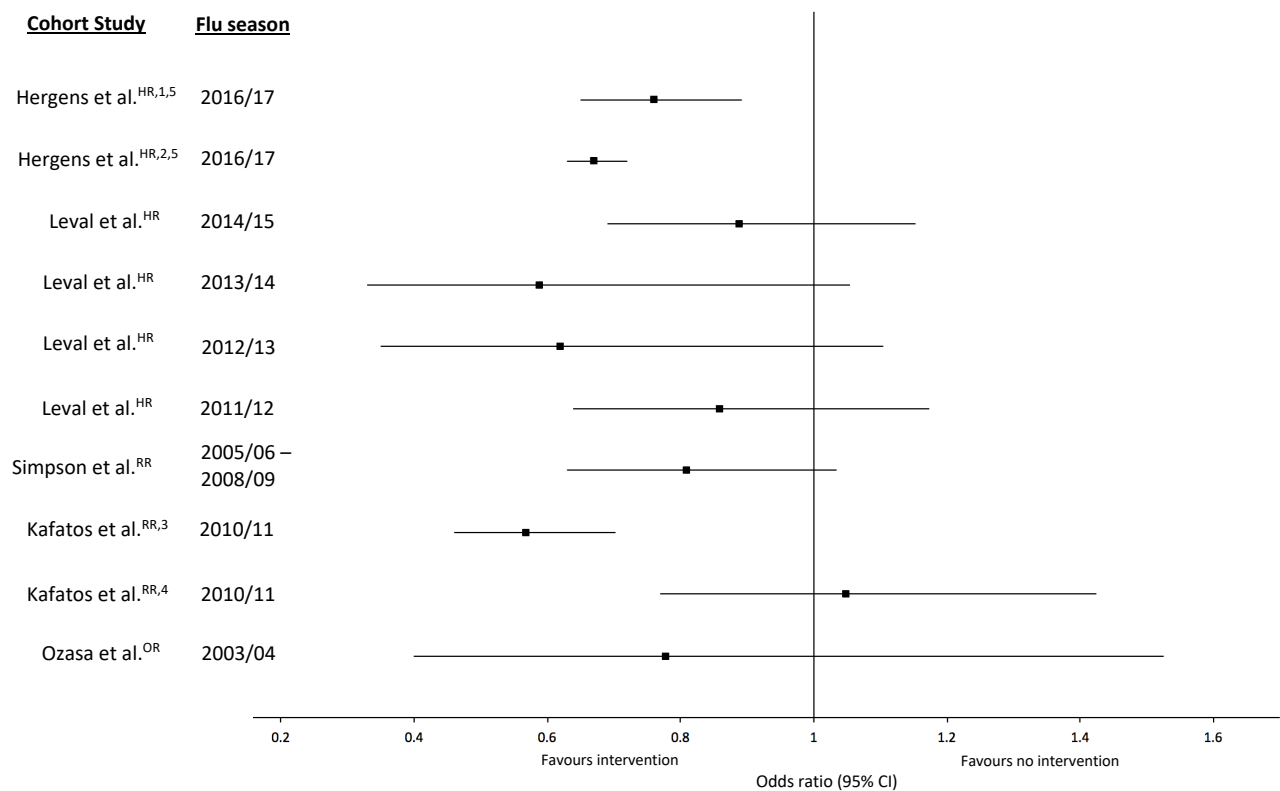
### Outpatient visit

We extracted eighteen effect measures from eight studies assessing outpatient visits. Almost all estimates were in favour of the intervention, except Kafatos et al's. adjusted vaccine effectiveness (aVE) of people 75 years and older and our calculated OR for Denmark from Kissling's study.<sup>160 163</sup> However, these were not statistically significant.

From the five cohort studies included, three of ten effect measures (30%) showed a protective effect of the influenza vaccine against outpatient visits during the influenza season ( $p < 0.05$ ) (Figure 8). From the 2016-2017 mid-season analysis, Hergens et al. found that the vaccine was protective against laboratory confirmed infection in Sweden and Finland with adjusted hazard ratios (aHRs) of 0.76 (95% CI: 0.65-0.89) and 0.67 (95% CI: 0.63-0.72), respectively.<sup>150</sup> Leval et al. reported aHRs (95% CI) for the 2011-2012 to the 2014-2015 influenza seasons of 0.86 (0.64-1.17), 0.62 (0.35-1.10), 0.59 (0.33-1.05) and 0.89 (0.69-1.15), respectively.<sup>149</sup> Simpson et al. calculated an aVE against ILI of 19.3% (-3.3 to 36.9) over eight influenza seasons.<sup>155</sup> For the 2010-2011 influenza season, Kafatos et al. reported for both age groups, 65 to 74 years of age and 75 years and older, aVEs (95% CI) of 43.2% (29.7 to 54) and -4.5% (-42.2 to 23.2), respectively.<sup>160</sup> A Japanese study measured an aOR (95% CI) of 0.78 (0.40-1.52) for the 2003-2004 mismatched influenza season.<sup>164</sup>

While we included the Kissling et al. case-control study, we did not extract the reported effect measure. Instead, we calculated crude ORs using the raw data from countries that reported on subjects without healthcare encounters during the 2008-2009 influenza season. The calculated ORs (95% CI) were 1.49 (0.69-3.23) and 0.78 (0.35-1.75) for Denmark and Portugal, respectively.

Figure 8. – Effect measure of outpatient visit comparing vaccinated and unvaccinated individuals.



<sup>HR</sup> Hazard ratio; <sup>OR</sup> odds ratio; <sup>RR</sup> risk ratio; <sup>1</sup> Sweden population; <sup>2</sup> Finland population; <sup>3</sup> age range: 65-74 years old; <sup>4</sup> age range: 75 years and older; <sup>5</sup> laboratory-confirmed infection.

Two articles showed VE results using a case-base study design.<sup>153 154</sup> Souty et al. estimated the effectiveness of influenza vaccines (95% CI) for the 2010-2011 to early 2014-2015 flu season to be 55% (41% to 66%); 31% (16% to 43%); 57% (49% to 64%); 57% (37% to 72%) and 11% (-4% to 23%).<sup>153</sup> Falchi et al. measured a VE (95% CI) of 51% (35% to 63%) for patients presenting with ILI in the 2010-2011 flu season.<sup>154</sup> Furthermore, they estimated a VE (95% CI) of 49% (-9% to 78%)

against all influenza viruses for patients with LCI; 79% (-45% to 99%) against A(H1N1)pdm09 infection and 43% (-38% to 78%) against influenza B infection.<sup>154</sup>

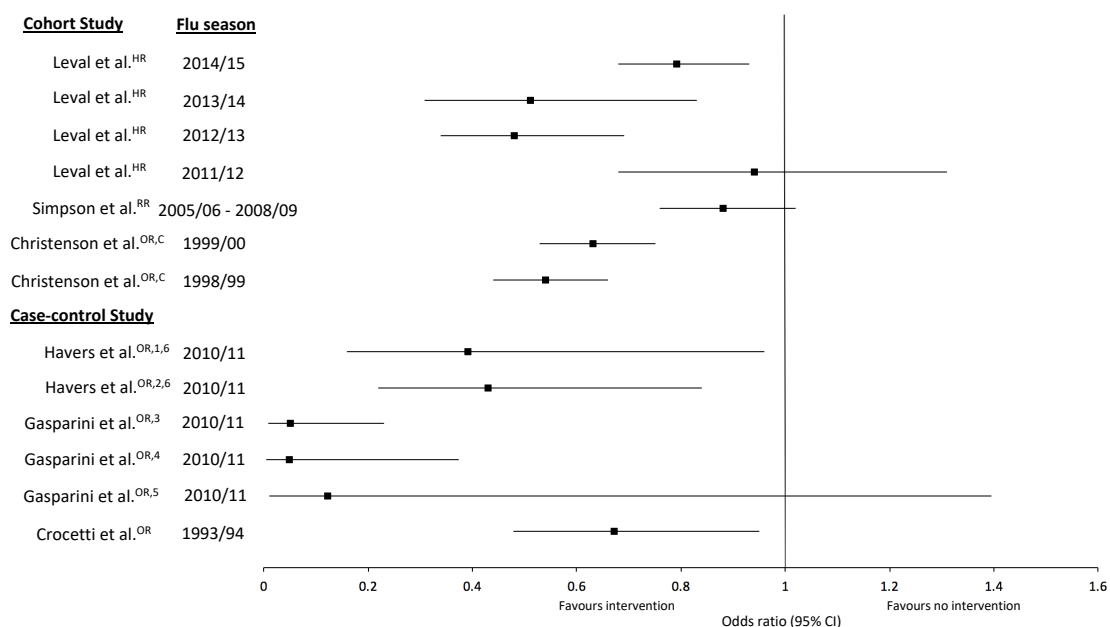
Studies reporting a good match between seasonal vaccine and circulating influenza strains tended to report better VEs.<sup>153 154 160</sup> Studies' low quality and estimates' imprecision ( $I^2 = 90\%$ ,  $p < 0.01$ ) prevented the pooling of data in a meta-analysis of the effect of the influenza vaccine to prevent outpatient visits in older adults.

### Influenza Hospitalization

For influenza hospitalization, seven studies were included and thirteen effect measures extracted, all in favour of the intervention (Figure 9).

From four cohort studies, five estimates (71.4%) showed the influenza vaccine to be protective against influenza hospitalization ( $p < 0.05$ ). Among these, two studies looked at the additive effect of influenza and pneumococcal vaccines. Both studies showed a reduction in hospital admission for vaccinated individuals compared to unvaccinated individuals with a VE (95% CI) of 46% (34-56) and OR (95% CI) of 0.63 (0.53-0.75) from the 1998-1999 and 1999-2000 influenza seasons.<sup>165 166</sup> Leval et al. estimated aHRs (95% CI) of 0.94 (0.68-1.31), 0.48 (0.34-0.69), 0.51 (0.31-0.83) and 0.79 (0.68-0.93) for the 2011-2012 to the 2014-2015 influenza seasons.<sup>149</sup> A study from Scotland reported an aVE (95% CI) of 11.6% (-2.4 to 23.6) against influenza and pneumonia hospitalizations.<sup>155</sup>

Figure 9. – Effect measure of influenza hospitalization comparing vaccinated and unvaccinated individuals.



<sup>HR</sup> Hazard ratio; <sup>OR</sup> odds ratio; <sup>RR</sup> risk ratio; <sup>C</sup> crude effect measure; <sup>1</sup> age range: 65-74 years old; <sup>2</sup> age range: 75 years and older; <sup>3</sup> regardless of vaccine type; <sup>4</sup> Inflexal V® vaccine; <sup>5</sup> Flud® vaccine; <sup>6</sup> laboratory-confirmed infection.

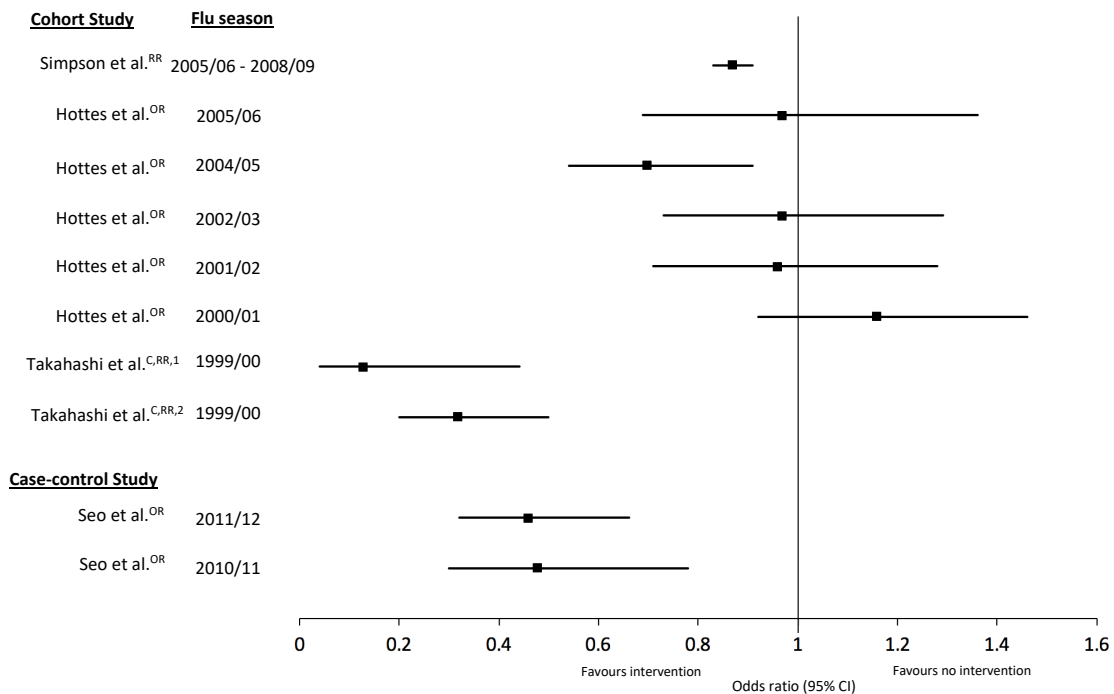
From three case-control studies, five effect measures (83.4%) were in favour of the intervention ( $p < 0.05$ ). Havers et al. estimated that for both age groups, 65 to 74 years of age and 75 years and older, the vaccine was protective against hospitalization for LCI [aVEs (95% CI): 61% (4.3 to 84.1) and 57.3% (15.9 to 78.4)].<sup>151</sup> Gasparini et al. calculated an adjusted OR (aOR) of 0.05 (0.01-0.37) for Inflexal V®, a trivalent virosome influenza vaccine, and an aOR (95% CI) of 0.12 (0.01-1.39) for Flud®, an adjuvanted influenza vaccine.<sup>161</sup> Crocetti et al. reported an aOR (95% CI) of 0.67 (0.48-0.95) against influenza hospitalization in older adults.<sup>169</sup>

Three studies reported a well-matched vaccine to circulating strains and statistically significant estimates.<sup>151 161 165</sup> Overall, a decreased likelihood of influenza hospitalization was observed. The low quality of evidence and the wide range of results [effect measures of 0.05 to 0.94] hindered the aggregation of data into a meta-analysis ( $I^2 = 93\%$ ,  $p < 0.01$ ).

## All-Cause Hospitalization

We included six studies and extracted eleven effect measures. All estimates were in favour of the intervention, except Hottes et al's. estimates of the 2000-2001 flu season adjusted VE (aVE), but the result was not statistically significant (Figure 10).<sup>162</sup>

Figure 10. – Effect measure of all-cause hospitalization comparing vaccinated and unvaccinated individuals.



<sup>OR</sup> Odds ratio; <sup>RR</sup> risk ratio; <sup>C</sup> crude effect estimate; <sup>1</sup> respiratory diseases hospitalization; <sup>2</sup> non-respiratory diseases hospitalization.

From four cohort studies, four of nine effect measures (44%) showed the vaccine to be protective against all-cause hospitalization ( $p < 0.05$ ). Simpson et al. reported an aVE (95% CI) of 13.14% (9.51 to 16.62) over eight influenza seasons.<sup>155</sup> Hottes et al. reported aVEs (95% CI) of -



16% (-46 to 8), 4% (-28 to 29), 3% (-29 to 27), 30% (9 to 46) and 3% (-36 to 31) for the 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003, 2004-2005, 2005-2006 influenza seasons respectively.<sup>162</sup> Takahashi et al. stratified all-cause hospitalization by respiratory disease and non-respiratory disease hospitalizations and obtained RRs (95% CI) of 0.13 (0.04-0.44) and 0.32 (0.20-0.50).<sup>168</sup> Deguchi et al. found a VE of 82.3% against all-cause hospitalization of nursing home residents.<sup>170</sup>

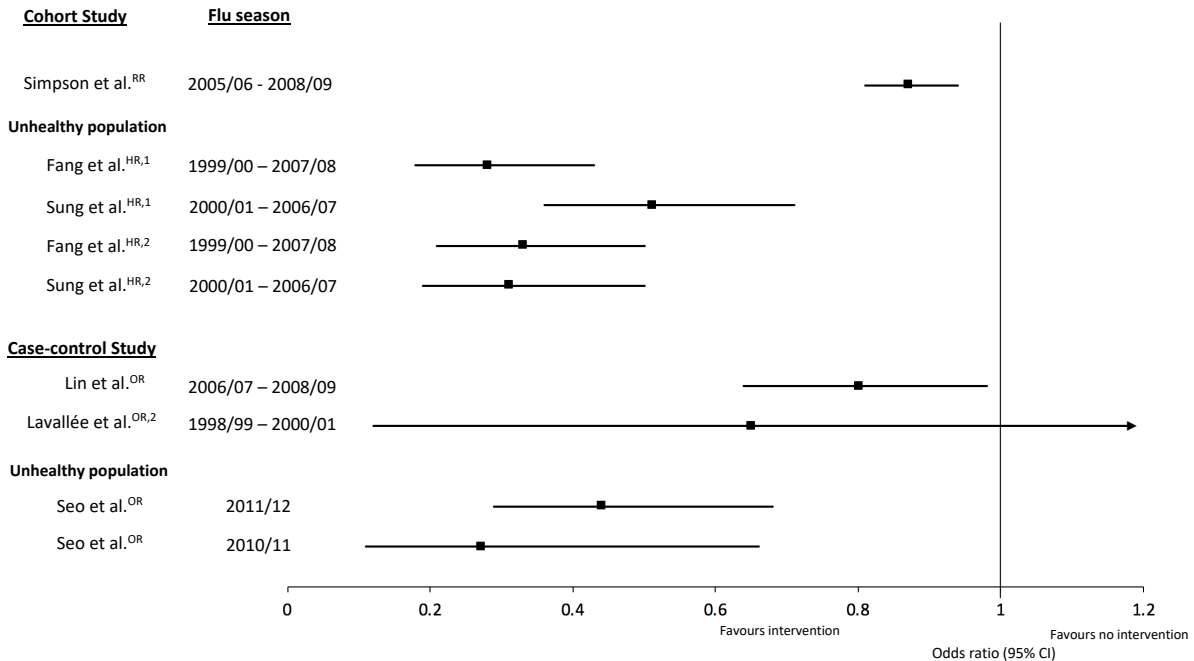
Seo et al. published two case-control studies calculating VE for 2010-2011 or the 2011-2012 influenza season.<sup>158 159</sup> Both showed vaccines to be protective against all-cause hospitalizations for people 65 years and older who visited cardiovascular and pulmonary clinics during influenza epidemic seasons with aORs (95% CI) of 0.48 (0.30-0.78) and 0.46 (0.32-0.66), respectively.<sup>158 159</sup>

While the included studies cover a range of respiratory conditions as cause for hospitalization, the results remain inconsistent ( $I^2 = 93%$ ,  $p < 0.01$ ). As such, we cannot reach a clear conclusion on the effectiveness of the influenza vaccine at reducing all-cause hospitalization in older adults.

### Cardiovascular Events

We included seven studies and extracted nine effect measures on the risk of cardiovascular events during the influenza season, all in favour of the intervention (Figure 11).

Figure 11. – Effect measure of cardiovascular event comparing vaccinated and unvaccinated individuals.



<sup>HR</sup> Hazard ratio; <sup>OR</sup> odds ratio; <sup>RR</sup> Risk ratio; <sup>1</sup> age range: 65-74 years old; <sup>2</sup> age range: 75 years and older.

From three cohort studies, we extracted five estimates showing a protective effect of the influenza vaccine against cardiovascular events during the influenza season ( $p < 0.05$ ). Simpson et al. reported aVEs (95% CI) of 12.8% (6.4 to 18.7) against cerebrovascular and cardiovascular disease hospitalization over eight influenza seasons.<sup>155</sup> Fang et al. found that the vaccine was protective against heart failure hospitalization for patients 65 to 74 years of age and 75 years and older diagnosed with chronic kidney disease with aHRs (95% CI) of 0.28 (0.18-0.43) and 0.33 (0.21-0.50), respectively.<sup>152</sup> Sung et al. reported aORs (95% CI) of 0.51 (0.36-0.71) and 0.31 (0.19-0.50) against acute coronary syndrome hospitalization for patients 65 to 74 years old and 75 years and older diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease during the influenza season.<sup>156</sup>

From four case-control studies, three effect measures (75%) showed a protective effect of the influenza vaccine against cardiovascular and/or cerebrovascular events during the influenza season ( $p < 0.05$ ). Lin et al. reported an aOR (95% CI) of 0.80 (0.64-0.98) against stroke hospitalization among older adults.<sup>157</sup> Lavallée et al. found an aOR (95% CI) of 0.65 (0.12-3.56) against cerebral infarction for individuals 75 years and older.<sup>167</sup> Seo et al. reported, for 2011-2012 and 2010-2011, aORs (95% CI) of 0.44 (0.29-0.68) and 0.27 (0.11-0.66) against cardiovascular hospitalizations among patients who visited cardiovascular and pulmonary clinics during influenza epidemic seasons.<sup>158 159</sup>

The influenza vaccine seems to reduce cardiovascular events during the influenza season in older adults. Protection appears to be greater for individuals with underlying medical conditions. Nonetheless, because of case definition heterogeneity ( $I^2 = 93\%$ ,  $p < 0.01$ ) and the wide range of results from included studies [ORs of 0.27 to 0.87], the interpretation should be made with caution.

### **Risk of Bias Across Studies**

We evaluated the quality of evidence and strength of the recommendation of each clinical outcome included in the systematic review using the GRADE approach (Supplementary 2). We obtained very low certainty for outpatient visits, influenza hospitalization, all-cause hospitalizations and our secondary outcome (cardiovascular events) because most studies had serious risk of bias.

### **Discussion**

Aging is associated with the decline of the immune system and an increased susceptibility to infections and reduced vaccine effectiveness in older adults.<sup>171 172</sup> Seasonal influenza vaccination of older adults is highly recommended to decrease the disease burden of individuals at higher risk of complications when infected. Above and beyond the prevention of infection, it is important to determine the impact of vaccination on healthcare utilization, from a public health

and economic perspective. Therefore, our systematic review focused on older adults as they contribute to a large number of hospitalizations and deaths during the influenza season.<sup>140</sup>

We included 22 studies in our systematic review to evaluate VE for four outcomes. We found a modest vaccine effect against outpatient visits for ILI, with many non-statistically significant estimates. We observed a decreased likelihood of influenza hospitalization in a majority (71.4%) of studies looking at a clinical diagnosis of influenza or pneumonia based on ICD-9/ICD-10 codes. For all-cause hospitalization, results inconsistency was obvious even if studies cover a range of respiratory conditions as cause of hospitalization. The influenza vaccine is likely to reduce cardiovascular events with a greater benefit for individuals with underlying medical conditions. Undoubtedly, the magnitude of vaccine protection varies depending on the measured outcomes. Outcome specificity plays a crucial role in VE estimate accuracy. For instance, outpatient visits and all-cause hospitalizations, both unspecific outcomes, gave questionable VE estimates, while the vaccine seemed protective against influenza hospitalization.

Our results are supported by previously published literature. Vu et al. meta-analysis of the influenza VE in older adults living in the community found a small VE against outpatient visits for pneumonia and influenza.<sup>145</sup> An earlier systematic review by Jefferson et al. found that the vaccine was not statistically effective against ILI, but well-matched vaccines prevented hospital admission for influenza and pneumonia. However, findings may be affected by various selection biases.<sup>143</sup> Others have criticized syndromic surveillance emphasizing that ILI, as an outcome, could capture other respiratory pathogens, with similar clinical presentations, not preventable by influenza vaccine resulting in underestimation of influenza VE.<sup>72</sup> LCI, a highly specific outcome, is considered the gold-standard for VE estimates because of high specificity and sensitivity of the RT-PCR test. Since laboratory confirmation is not routinely done during most medical encounters, the alternative to evaluate influenza VE is clinical ICD-9/ICD-10 codes. In 2007, the Armed Forces Health Surveillance Center (AFHSC) developed a case definition for influenza and ILI cases. In 2015, an alternative case definition was proposed for specific ILI surveillance only including codes with at least 75% matched LCI positivity. They obtained high specificity (96%) and moderate sensitivity (62%) when using limited ICD-9-CM codes (488.82, 487.0/1/8) compared to case definition with all fever codes (780.6x).<sup>71</sup> Consequently, ICD-9/ICD-10 codes included in case

definition impact VE estimates reflecting how cases are captured within the data set. Yet, most of the included studies used a wide range of ICD-9/ICD-10 codes in their case definition, undermining outcome specificity and VE estimates.

Finally, our findings for cardiovascular events are supported by Barnes et al.'s meta-analysis, which concluded that the influenza vaccine was associated with a protective effect against acute myocardial infarction with a pooled OR (95% CI) of 0.71 (0.56-0.91) with two (29%) studies that did not restrict the timing of acute myocardial infarction to influenza seasons.<sup>173</sup> However, studies of people with underlying medical conditions showed substantial benefit from the vaccine against cardiovascular events with effect measures ranging from 0.27 to 0.51. Two studies reported that the vaccine protective effect was observed regardless of influenza seasonality; suggesting no relation between influenza virus circulation and cardiovascular event.<sup>152 154</sup> Finally, selection bias might have occurred as none of these studies controlled for frailty and/or disease severity resulting in an overestimation of effectiveness.

### Limitations

Our systematic review has several limitations. We only included studies in English or French and were unable to provide an overall estimate of VE because heterogeneity between studies hindered the aggregation of result into a meta-analysis.

Furthermore, most of the studies were considered at serious and critical risk of bias, mainly due to inappropriate control confounding. Functional status and health status are important confounders known to be associated with a decreased likelihood of vaccination and an increased risk of mortality.<sup>75 147 174</sup> Accordingly, we considered studies without extensive adjustment for health and functional status at critical risk of bias. To improve methodological quality of VE studies, future evaluation of the effectiveness of the influenza vaccine should attempt to adjust for those variables.

Finally, we looked at the reduction of outpatient visits in vaccinated and unvaccinated individuals. To properly answer the research question, it was necessary to exclude test-negative study design which limited the number of studies available. The test-negative study design is a commonly used design to assess VE, as it reduces bias arising from different healthcare-seeking behaviors.<sup>175</sup> This bias was infrequently corrected in studies included in our systematic review. Some countries have publicly funded healthcare systems, which could influence healthcare seeking behaviour. However, most studies did not discuss the possible bias arising from the healthcare seeking behaviour. To evaluate the impact of influenza vaccine on healthcare utilization, future studies should account for individual propensities to seek medical care.

## **Conclusion**

The available evidence identified was of low quality and the variability of study methodology, limited statistical power, and the unpredictable match between seasonal vaccine and circulatory strains, all prevented the pooling of data. We found modest evidence supporting the influenza vaccine protection against healthcare utilization in older adults. Limited data for people 75 years and older prevent VE interpretation by age group. There remains a need for high-quality studies of influenza VE in older adults. The secondary use of existing administrative and electronic medical record datasets is an attractive alternative to laborious intervention studies. However, to avoid the pitfalls of existing VE studies, it is necessary to evaluate if these data could provide accurate estimates of vaccine effectiveness with good outcome specificity.

## **Other information**

**Conflicts of interest:** None of the authors had any conflicts of interest to disclose.

**Funding:** This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. CQ is supported by a Chercheur boursier de mérite career award from the Fonds de recherche du Québec – Santé.

**Contribution:** PDP and CQ conceived and designed the research protocol. All authors drafted the manuscript and approved the final version submitted for publication.

**Acknowledgement:** We thank Constantina Boikos, MScPH, PhD who provided insight and expertise in the design of the research protocol. We would also like to thank Genevieve Gore for assistance in the literature search strategy.





## EMBASE Search Strategy

Search Strategy:

#	Searches
1	elderly.tw.
2	community-dwelling.tw.
3	geriatric.tw.
4	"mini-mental state".tw.
5	alzheimer.tw.
6	alzheimer's.tw.
7	alzheimers.tw.
8	mmse.tw.
9	caregivers.tw.
10	falls.tw.
11	Adl.tw.
12	frailty.tw.
13	Gds.tw.
14	ageing.tw.
15	"hip fractures".tw.
16	elders.tw.
17	frail.tw.
18	Mci.tw.
19	demented.tw.
20	psychogeriatrics.tw.
21	"cognitive impairment".tw.
22	"postmenopausal women".tw.
23	comorbidities.tw.
24	dementia.tw.
25	aging.tw.
26	older.tw.
27	"daily living".tw.
28	"cognitive decline".tw.
29	"cognitive impairment".tw.
30	residents.tw.
31	"cognitive functioning".tw.
32	"old people".tw.
33	exp nursing home/
34	exp geriatric assessment/
35	exp aging/
36	exp frail elderly/
37	exp Alzheimer disease/
38	exp home for the aged/
39	exp cognitive defect/
40	exp dementia/
41	exp daily life activity/
42	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41
43	"vaccine/ or exp acellular vaccine/ or exp dna vaccine/ or exp inactivated vaccine/ or exp subunit vaccine/ or exp virosome vaccine/ or exp virus like particle vaccine/ or exp virus vaccine/
44	vaccin*.tw.
45	inocul*.tw.
46	immuni*.tw.
47	exp *immunization/
48	exp *vaccination/
49	exp immunological adjuvant/
50	adjuvant*.tw.
51	immunostimul*.tw.
52	immunomodul*.tw.
53	immunotherap*.tw.
54	exp *influenza vaccination/

55	exp *influenza vaccine/
56	43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55
57	exp *influenza/
58	exp *Influenza B virus/ or exp *influenza B/
59	exp *influenza A/ or exp *Influenza A virus/
60	flu.tw.
61	influenza*.tw.
62	54 or 55 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61
63	42 and 56 and 62

## **CINAHL Search Strategy**

- S1 “elderly”
- S2 “community-dwelling”
- S3 “geriatric
- S4 “mini-mental state”
- S5 “alzheimer”
- S6 “alzheimer’s”
- S7 “alzheimers”
- S8 “mmse”
- S9 “caregivers”
- S10 “falls”
- S11 “Adl”
- S12 “frailty”
- S13 “Gds”
- S14 “Ageing”
- S15 “Hip fractures”
- S16 “elders”
- S17 “Frail”
- S18 “Mci”

- S19 "Demented"
- S20 "psychogeriatrics"
- S21 "cognitive impairment"
- S22 "postmenopausal women"
- S23 "comorbidities"
- S24 "dementia"
- S25 "aging"
- S26 "older"
- S27 "daily living"
- S28 "cognitive decline"
- S29 "cognitive impairment"
- S30 "residents"
- S31 "cognitive functioning"
- S32 "old people"
- S33 (MH "Nursing Homes+")
- S34 (MH "Geriatric Assessment+")
- S35 (MH "Aging+")
- S36 (MH "Frail Elderly")
- S37 (MH "Alzheimer's Disease")
- S38 (MH "Alzheimer Disease")
- S39 (MH "Cognitive Disorders+")
- S40 (MH "Dementia+")
- S41 (MH "Activities of Daily Living+")
- S42 (MH "Aged, 80 and over")

- S43 "homes for the aged"
- S44 S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30 OR S31 OR S32 OR S33 OR S34 OR S35 OR S36 OR S37 OR S38 OR S39 OR S40 OR S41 OR S42 OR S43
- S45 (MH "Influenza Vaccine")
- S46 "influenza vaccination"
- S47 (MH "Influenza, Human+")
- S48 (MH "InfluenzavirusA+")
- S49 (MH "InfluenzavirusB+")
- S50 "flu"
- S51 "influenza"
- S52 S45 OR S46 OR S47 OR S48 OR S49 OR S50 OR S51
- S53 (MH "Influenza Vaccine")
- S54 "influenza vaccination"
- S55 "vaccin\*"
- S56 "inocul\*"
- S57 "immuni\*"
- S58 (MH "Immunization+")
- S59 "adjuvant\*"
- S60 "immunostimul\*"
- S61 "immunomodul\*"
- S62 "immunotherap\*"
- S63 (MH "Vaccines")

- S64 (MH "Viral Vaccines+")
- S65 "vaccination"
- S66 "adjuvant immunologic"
- S67 S53 OR S54 OR S55 OR S56 OR S57 OR S58 OR S59 OR S60 OR S61 OR S62 OR S63 OR S64 OR S65 OR S66
- S68 S44 AND S52 AND S67 (Restriction - Date de publication: 20000101-)

**The Cochrane Library Search Strategy**

- | ID  | Search  |
|-----|---|
| #1  | MeSH descriptor: <sup>176</sup> this term only              |
| #2  | MeSH descriptor: [Vaccines, Attenuated] explode all trees   |
| #3  | MeSH descriptor: [Vaccines, Inactivated] this term only     |
| #4  | MeSH descriptor: [Vaccines, Subunit] explode all trees      |
| #5  | MeSH descriptor: [Vaccines, Synthetic] explode all trees    |
| #6  | MeSH descriptor: [Viral Vaccines] this term only            |
| #7  | vaccin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)       |
| #8  | inocul*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)       |
| #9  | immuni*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)       |
| #10 | MeSH descriptor: [Immunization] explode all trees           |
| #11 | MeSH descriptor: [Vaccination] explode all trees            |
| #12 | MeSH descriptor: [Adjuvants, Immunologic] explode all trees |
| #13 | adjuvant*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)     |
| #14 | immunostimul*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| #15 | immunomodul*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)  |
| #16 | immunotherap*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) |

- #17 MeSH descriptor: [Influenza Vaccines] explode all trees
- #18 Influenza vaccination:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #19 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
- #20 MeSH descriptor: [Influenza, Human] explode all trees
- #21 MeSH descriptor: [Influenzavirus A] explode all trees
- #22 MeSH descriptor: [Influenzavirus B] explode all trees
- #23 flu:ti,ab,kw
- #24 influenza\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #25 #17 or #18 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24
- #26 elderly:ti,ab,kw
- #27 community-dwelling:ti,ab,kw
- #28 geriatric:ti,ab,kw
- #29 "mini-mental state":ti,ab,kw
- #30 alzheimer:ti,ab,kw
- #31 alzheimer's:ti,ab,kw
- #32 alzheimers:ti,ab,kw
- #33 mmse:ti,ab,kw
- #34 caregivers:ti,ab,kw
- #35 falls:ti,ab,kw
- #36 Adl:ti,ab,kw
- #37 frailty:ti,ab,kw
- #38 Gds:ti,ab,kw
- #39 ageing:ti,ab,kw

- #40 "hip fractures":ti,ab,kw
- #41 elders:ti,ab,kw
- #42 frail:ti,ab,kw
- #43 Mci:ti,ab,kw
- #44 demented:ti,ab,kw
- #45 psychogeriatrics:ti,ab,kw
- #46 "cognitive impairment":ti,ab,kw
- #47 "postmenopausal women":ti,ab,kw
- #48 comorbidities:ti,ab,kw
- #49 dementia:ti,ab,kw
- #50 aging:ti,ab,kw
- #51 older:ti,ab,kw
- #52 "daily living":ti,ab,kw
- #53 "cognitive decline":ti,ab,kw
- #54 "cognitive impairment":ti,ab,kw
- #55 residents:ti,ab,kw
- #56 "cognitive functioning":ti,ab,kw
- #57 "old people":ti,ab,kw
- #58 MeSH descriptor: [Nursing Homes] explode all trees
- #59 MeSH descriptor: [Geriatric Assessment] explode all trees
- #60 MeSH descriptor: [Aging] explode all trees
- #61 MeSH descriptor: [Frail Elderly] explode all trees
- #62 MeSH descriptor: [Alzheimer Disease] explode all trees
- #63 MeSH descriptor: [Homes for the Aged] explode all trees

- #64 MeSH descriptor: [Cognition Disorders] explode all trees
- #65 MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees
- #66 MeSH descriptor: [Activities of Daily Living] explode all trees
- #67 MeSH descriptor: [Aged, 80 and over] explode all trees
- #68 #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67
- #69 #19 and #25 and #68 Publication Year from 2000 to

**Clinicaltrials.gov**

**Advanced Search Details:**

**Eligibility Criteria:**

Age Group = Older Adult (65+)

Sex = All

**Targeted Search:**

Intervention/treatment = Influenza vaccine

**Additional Criteria:**

Study Start = From 01/01/2000



## Supplementary 2. Evaluation of the quality and the strength of recommendation of the clinical outcome using the GRADE approach

Certainty assessment							Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	
Outpatient visit							
5	cohort studies	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>b</sup>	none	⊕○○○ VERY LOW
Influenza hospitalization							
7	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	strong association	⊕○○○ VERY LOW
All-cause hospitalization							
5	observational studies	very serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	⊕○○○ VERY LOW
Cardiovascular event							
7	observational studies	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	strong association	⊕○○○ VERY LOW

a. The risk of bias due to confounding across these studies is mostly serious.

b. A limited number of studies provided statistically significant results.

c. The reasons for hospitalization vary across the studie

## **Chapitre 4 – Évaluation des définitions des cas de grippe nécessitant une consultation médicale à l’aide d’une base de données intégrée reliant des dossiers médicaux et demandes de réclamations médicales**

Article 2 publié dans le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC)/Canada Communicable Disease Report (CCDR)

Référence: Doyon-Plourde P, Fortin É, Quach C. Evaluation of influenza case definitions for use in real- world evidence research. Can Commun Dis Rep 2022;48(9):392-5.  
<https://doi.org/10.14745/ccdr.v48i09a03>

## Article 2

# Evaluation of influenza case definitions for use in real world evidence research<sup>177</sup>

Pamela Doyon-Plourde, B.Sc. Ph.D. candidate<sup>1,2</sup>

Élise Fortin, Ph.D. <sup>1,3</sup>

Caroline Quach, MD, M.Sc., FRCPC<sup>1,2,4,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Infectious Diseases, and Immunology, Faculty of Medicine, University of Montreal

<sup>2</sup>Research Institute – CHU Sainte Justine

<sup>3</sup>Institut national de santé publique du Québec

<sup>4</sup> Clinical Department of Laboratory Medicine, CHU Sainte-Justine

<sup>5</sup>Infection Prevention & Control, CHU Sainte-Justine

### Corresponding author

Caroline Quach, MD MSc FRCPC FSHEA,

Professor, Dept. of Microbiology, Infectious Diseases & Immunology, University of Montreal

Tel 514-345-4931, 7430; Fax 514-345-2358

Email : [c.quach@umontreal.ca](mailto:c.quach@umontreal.ca)

**Word count:** 1,238

## Abstract

**Background:** Laboratory confirmation of influenza is not routinely done in practice. With the advent of big data, it is tempting to use healthcare administrative databases for influenza vaccine effectiveness studies, which often rely on clinical diagnosis codes. The objective of this article is to compare influenza incidence curves using case definitions derived from clinical diagnostic codes with influenza surveillance data from the United States (U.S.) Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

**Methods:** This case series describes influenza incidence by CDC week, defined using International Classification of Disease diagnostic codes over four influenza seasons (2015–2016 to 2018–2019) in a cohort of U.S. individuals three years of age and older who consulted at least once per year between 2015 and 2019. Results were compared to the number of influenza-positive specimens or outpatient visits for influenza-like illness obtained from the CDC flu surveillance data.

**Results:** The incidence curves of influenza-related medical encounters were very similar to the CDC's surveillance data for laboratory-confirmed influenza. Conversely, the number of influenza-like illness encounters was high when influenza viruses started to circulate, leading to a discrepancy with CDC-reported data.

**Conclusion:** A specific case definition should be prioritized when data for laboratory-confirmed influenza are not available, as a broader case definition would conservatively bias influenza vaccine effectiveness toward the null.

## **Introduction**

Although a vaccine-preventable disease, influenza causes annually approximately three to five million cases of severe illness and 290,000 to 650,000 deaths worldwide.<sup>15</sup> Due to the high mutation rate of influenza viruses, vaccine formulations are updated annually, requiring constant surveillance of influenza worldwide. Influenza vaccine effectiveness (IVE) has been studied extensively, producing estimates that vary widely. This can be explained by several factors, including study design and influenza case definition.<sup>50</sup>

Evaluation of IVE is commonly conducted using a test-negative design that compares vaccination rates in individuals with a positive test for laboratory-confirmed influenza (LCI) to those with a negative test. This is considered the gold standard for IVE study, but requires proper recruitment into a cohort, which is resource intensive. It may thus be tempting, with the advent of big data, to use healthcare administrative databases for IVE studies. As laboratory confirmation of influenza-like illness (ILI) is not routinely done, one must rely on clinical diagnosis codes as an alternate case definition for real-world evidence research on influenza.

Over the years, several influenza case definitions have been proposed with varying levels of sensitivity and specificity.<sup>71</sup> The choice of case definitions depends on several factors such as data sources, study population and the purpose of the surveillance: high sensitivity may be suitable for early detection of disease outbreak whereas higher specificity may be required for vaccine effectiveness studies. International Classification of Diseases (ICD) diagnostic codes specific to influenza are easily retrieved from electronic medical records (EMR); however, EMR data must be able to accurately and comprehensively capture cases, especially when clinical diagnostic codes are used for identification of influenza.

The study aims to determine if alternate influenza case definitions correlate with standard case definitions used for surveillance, by comparing influenza incidence curves using case definitions derived from clinical diagnostic codes to the United States (U.S.) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) flu surveillance data.

## Methods

This case series describes influenza incidence by CDC week, defined using ICD diagnostic codes, over four influenza seasons (from 2015–2016 to 2018–2019) in a cohort of U.S. individuals three years of age and older who consulted at least once per year from January 1<sup>st</sup>, 2015 to December 31<sup>st</sup>, 2019. Study data were derived from an integrated dataset including linked primary care EMRs from Veradigm Health Insights database, supplemented with pharmacy and medical claims data from Komodo Health Inc., New York, NY. Data sources and linkage processes have been described previously.<sup>178</sup>

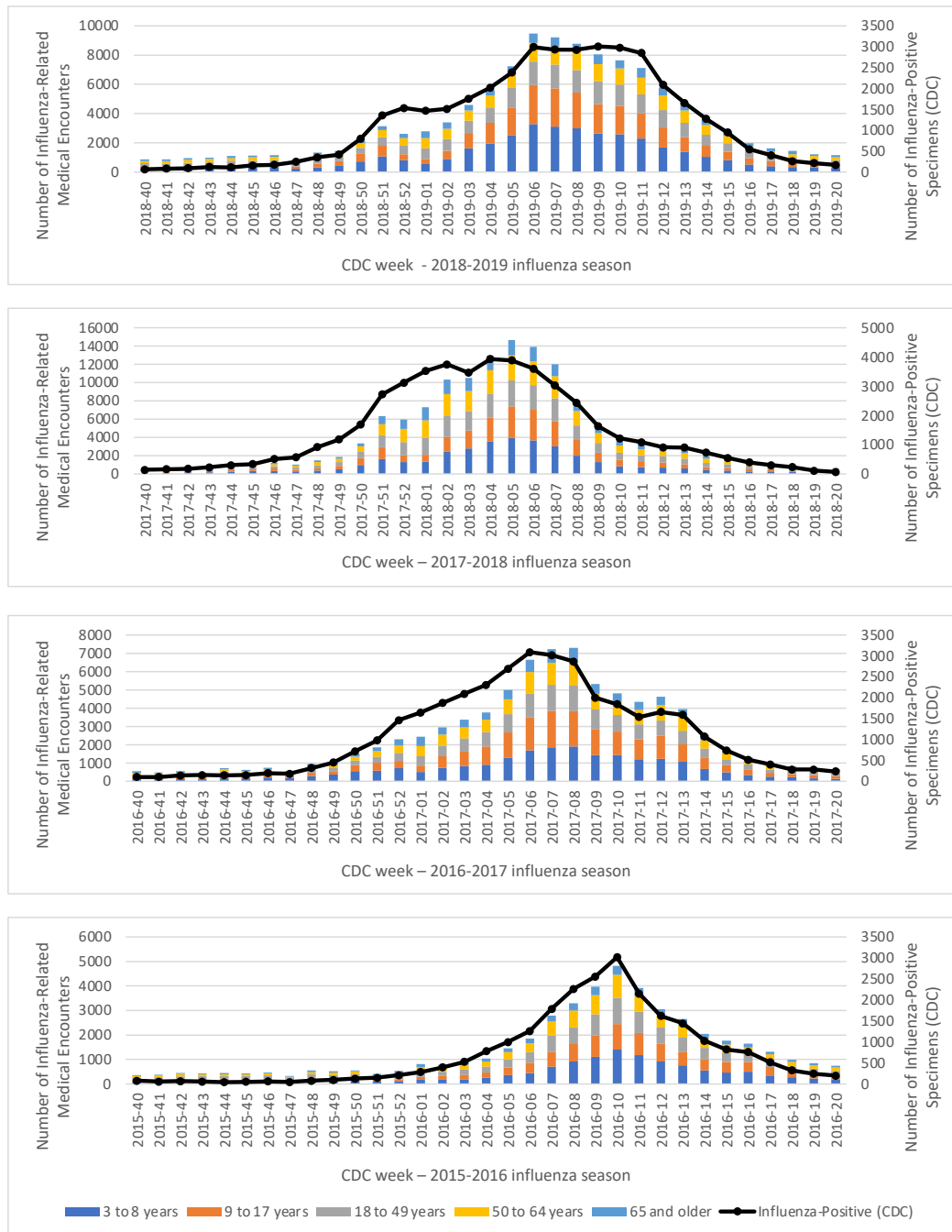
We used the case definitions developed by the U.S. Armed Forces Health Surveillance Center (AFHSC) for specific and sensitive surveillance of influenza.<sup>70</sup> The primary outcome was a record of influenza-related medical encounter in a hospital or primary care setting, defined by ICD codes specific to influenza (AFHSC code set B).<sup>70</sup> As the AFHSC code set B definition was developed for specific influenza surveillance, results were compared to the number of influenza-positive specimens from the CDC flu surveillance data.<sup>70 179</sup> The secondary outcome was an ILI encounter using a sensitive case definition (AFHSC code set A).<sup>70</sup> Results were compared to the number of outpatient visits for ILI from the CDC flu surveillance data as AFHSC code set A was developed to identify ILI cases.<sup>70 179</sup> The incidence date was the first encounter meeting the outcome definition during the influenza seasons (from CDC week 40 to CDC week 20 of the following year). A qualitative analysis of incidence curves was conducted to assess if alternate influenza case definitions derived from clinical diagnostic codes correlated with standard influenza case definitions used by the CDC long-established nationally representative surveillance system.<sup>180</sup>

## Results

Incidence curves of influenza-related medical encounters derived from ICD codes specific to influenza, using AFHSC code set B, compared to the incidence of influenza-positive specimens reported by the CDC flu surveillance data over four influenza seasons are shown in Figure 12. Incidence curves of influenza-related medical encounters were very similar to the CDC's

surveillance data for LCI over the four influenza seasons. At the beginning of each season, numbers of influenza-related medical encounters were low and gradually increased, reaching a peak between CDC weeks 05 and 10, as seen with the CDC's surveillance data. Levels then decreased for the remainder of each season, following a pattern similar to the number of influenza-positive specimens.

Figure 12. – Distribution of influenza-related medical encounters<sup>a</sup> in the study cohort by age groups overlapped with the incidence of influenza-positive specimens reported by public health laboratories over four influenza seasons<sup>b</sup>



Abbreviation: CDC; Centers for Disease Control and Prevention

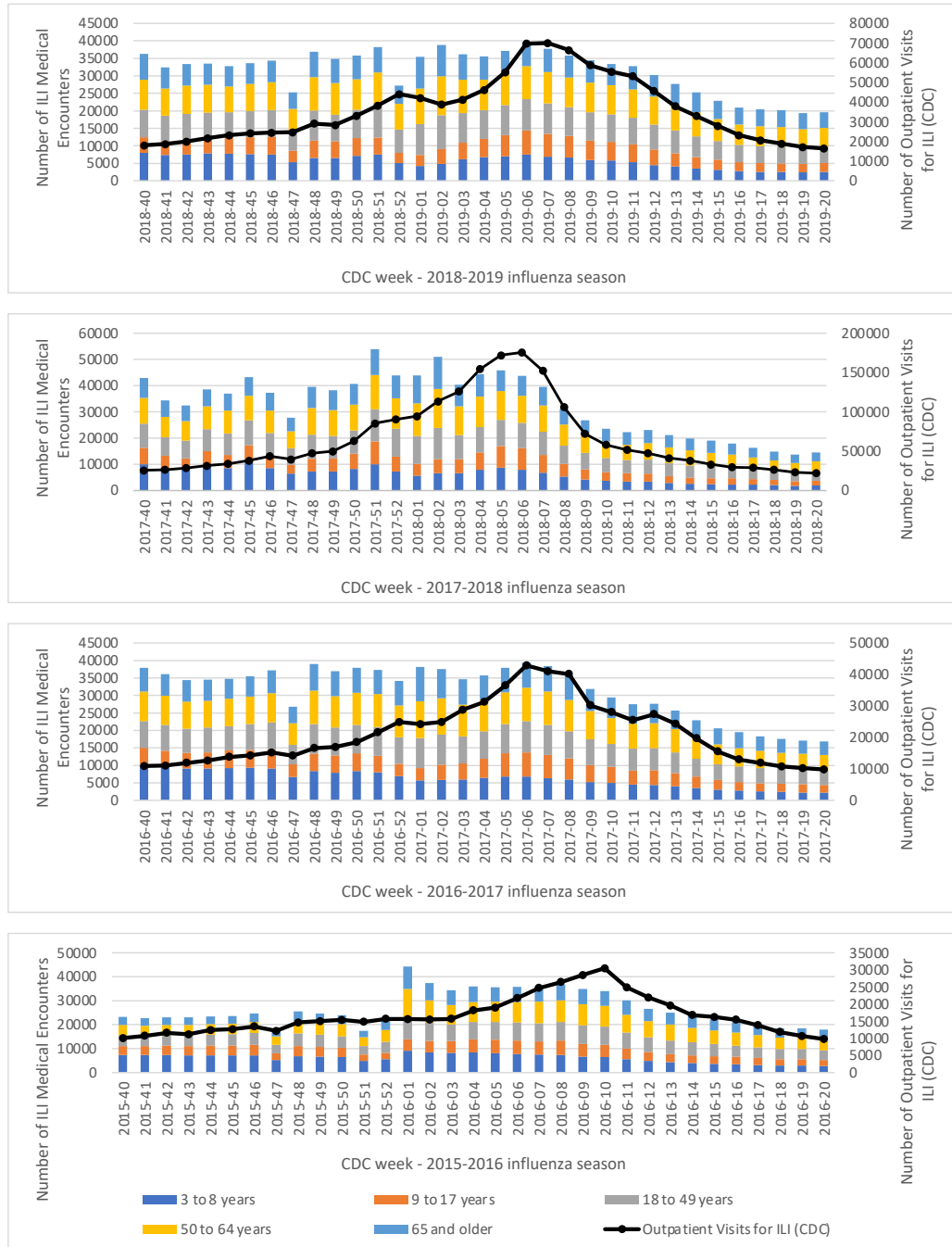
<sup>a</sup> Specific definition

<sup>b</sup> Influenza surveillance data from the United States CDC



Incidence curves of ILI medical encounters derived from AFHSC code set A case definition for sensitive surveillance, compared to the incidence of outpatient visits for ILI reported by the CDC are shown in Figure 13. Incidence curves for ILI encounters did not follow the same pattern as ILI outpatient visits at the national level. Numbers of ILI medical encounters started and remained high over the first half of the season. Conversely, national levels gradually increased until a peak around CDC weeks 05 and 10 is observed, as for LCI reported by the CDC flu surveillance data. Afterward, both curves decreased for the remainder of each season.

Figure 13. – Distribution of influenza-like illness medical encounters<sup>a</sup> in the study cohort by age groups overlapped with the national incidence of outpatient visits for influenza-like illness reported by sentinel providers over four influenza seasons<sup>b</sup>



Abbreviation: CDC; Centers for Disease Control and Prevention

<sup>a</sup> Sensitive definition

<sup>b</sup> Reported to the United States CDC

## **Discussion**

We found that incidence curves of the CDC-reported LCI and influenza-related medical encounters obtained from EMRs overlapped well over the four influenza seasons studied (Figure 12); therefore, the AFHSC definition for specific influenza surveillance is a good proxy for LCI, when only clinical diagnostic codes are available to identify influenza-related medical encounters. In contrast, the number of ILI encounters was high when influenza viruses started to circulate, leading to a discrepancy with CDC-reported data for both LCI and outpatient visits for ILI. The AFHSC ILI case definition was broad, and included ICD codes for fever, cough, otitis media, acute nasopharyngitis, acute sinusitis and pneumonia, thus including cases not related to influenza. Conversely, the CDC ILI definition was limited to fever and cough and/or sore throat without a known cause other than influenza.<sup>180</sup>

Other studies have investigated the use of clinical diagnostic codes for the identification of influenza cases.<sup>71 181</sup> A multicenter validation study found that influenza-specific ICD codes were highly specific to the identification of LCI in children admitted to tertiary care pediatric facilities with 73% of LCI cases being identified by discharge diagnostic code specific to influenza.<sup>181</sup> Another validation study found that AFHSC code set B that only used codes with greater than 75% positivity for influenza led to very high specificity (96%) but moderate sensitivity (62%) in identifying LCI.<sup>71</sup> Moreover, studies have shown that physicians can accurately diagnose influenza cases on the basis of clinical symptoms alone when the pre-test probability is high, such as when influenza viruses are circulating in the community.<sup>182 183</sup> Together, influenza-specific clinical case definition and knowledge of influenza seasonality can lead to accurate identification of influenza infection.

## **Limitations**

The study is limited by its retrospective design and the lack of data on days from symptoms onset; a criteria commonly used in influenza case definition. Thus, previously validated outcome definitions that only required clinical diagnostic codes were used.

## **Conclusion**

Our results suggest that it is more appropriate to use the influenza AFHSC standard case

definition for specific surveillance rather than a broad ILI definition, when only clinical diagnostic codes are available for the evaluation of influenza, because its trends are more closely related to CDC-reported data. Although our work was oriented towards surveillance needs, we believe specific case definition should also be prioritized for IVE research when LCI are not available. A broader case definition could conservatively bias IVE towards the null by including cases unrelated to influenza, which cannot be prevented by influenza vaccination. This validation exercise should be repeated now that COVID-19 also causes ILIs.

### **Other Information**

#### **Authors' statement :**

PDP — Writing—original draft, writing—review & editing, conceptualization, methodology, investigation, formal analysis, visualization, funding acquisition

EF — Writing—review & editing, conceptualization, methodology, supervision

CQ — Writing—review & editing, conceptualization, methodology, supervision

The content and view expressed in this article are those of the authors and do not necessarily reflect those of the Government of Canada.

#### **Competing interests :**

None.

#### **Acknowledgements :**

VHN Consulting, contracted by Seqirus Inc., provided support for data management. C. Boikos and D. Dudman provided editorial support in the preparation of the manuscript, employees of Seqirus Inc.

#### **Funding :**

This work was funded through the MITACS-Accelerate Internship Program in collaboration with Seqirus Inc. PDP is funded through the MITACS-Accelerate Internship Program. CQ is the Tier 1—Canada Research Chair in Infection Prevention.

## **Chapitre 5 – Évaluation de l’efficacité de terrain du vaccin antigrippal de 2018-2019 contre le syndrome d’allure grippale nécessitant une consultation médicale**

Article 3 publié dans *Vaccine*

Référence : Doyon-Plourde P, Fortin É, Quach C. Evaluation of the 2018–2019 vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness using medical records and claims data, *Vaccine*, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.08.012>

## Article 3

# Evaluation of the 2018-2019 Vaccine Effectiveness Against Medically Attended Influenza-like Illness using Medical Records and Claims

Data<sup>184</sup>

Pamela Doyon-Plourde, B.Sc. Ph.D. candidate<sup>1,2</sup>

Élise Fortin, Ph.D. <sup>1,3</sup>

Caroline Quach, MD, M.Sc., FRCPC<sup>1,2,4,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Infectious Diseases, and Immunology, Faculty of Medicine, University of Montreal

<sup>2</sup>Research Institute – CHU Sainte Justine

<sup>3</sup>Institut national de santé publique du Québec

<sup>4</sup> Clinical Department of Laboratory Medicine, CHU Sainte-Justine

<sup>5</sup> Infection Prevention & Control, CHU Sainte-Justine

Corresponding author

Caroline Quach, MD MSc FRCPC FSHEA,

Professor, Dept. of Microbiology, Infectious Diseases & Immunology, University of Montreal

Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine

3175 ch. Côte-Sainte-Catherine

Montréal, Québec, Canada

H3T 1C5

Tel 514-345-4931, 7430

Fax 514-345-2358

Email : [c.quach@umontreal.ca](mailto:c.quach@umontreal.ca)

**Word count:** 3,376

## **Abstract**

**Background:** Healthcare administrative databases are a rich source of information that could be leveraged to estimate real-world influenza vaccine effectiveness (VE). We aimed to evaluate the VE of standard egg-based influenza vaccines and determine if administrative healthcare data provide accurate VE estimates compared to the US CDC data.

**Methods:** This retrospective cohort study was conducted during the 2018-2019 influenza season. Individuals who had at least one relevant record per year between 2015 and 2019 in their electronic medical record were included. Individuals were considered protected 14 days after receiving an influenza vaccine. The outcome was the occurrence of medically attended influenza-like illness (MA-ILI) defined by clinical diagnostic codes. Adjusted odds ratios (aORs) were derived from multivariate logistic regression and adjusted VE (aVEs) were calculated using  $100 \times (1 - \text{aORs})$ .

**Results:** A total of 5,066,980 individuals were included in the analysis with 1,307,702 (25.8%) considered vaccinated. Overall, the median age was 54 (IQR, 32-66) and 58.1% were female. Vaccine protection against MA-ILI was moderate in children and low in adults. All estimates were lower than VEs reported by the CDC for the 2018-2019 influenza season. Our results were robust to potential loss to follow up, but misclassification bias and residual confounding led to underestimation of the 2018-2019 aVE. When stratified by the number of primary care visits, aVE estimates and vaccination coverage increased with the number of primary care visits, reaching estimates similar to those obtained by the US CDC and US national vaccination coverage among those with  $\geq 6$  primary care visits, resulting in significant positive vaccine protection in frequent healthcare users.

**Conclusions:** Moderate and low aVEs were observed during the 2018-2019 season using administrative healthcare data, which was likely due to detection and misclassification biases, correlated with healthcare seeking behaviour, leading to an underestimation of the 2018-2019 influenza VE.

**Keywords:** influenza, vaccine, effectiveness

**Abstract word count:** 292

## **Introduction**

### **Background/rationale:**

Although a vaccine-preventable disease, influenza causes annually approximately 3-5 million cases of severe illness and about 290,000-650,000 deaths worldwide.<sup>15</sup> In the United States, annual vaccination is recommended for all individuals  $\geq 6$  months.<sup>38</sup> Given that influenza viruses mutate rapidly, vaccine composition is reviewed each year to protect against strains that are more likely to circulate and cause illness during the upcoming season. Consequently, ongoing measurement of influenza vaccine effectiveness (VE) is important to assess the impact of seasonal influenza vaccination programs over time.

In the United States, annual monitoring of influenza VE is conducted, among others, by the US Flu Vaccine Effectiveness Network.<sup>32</sup> The network's methodology uses a test-negative design that compares vaccination rates in individuals with a positive laboratory-confirmed influenza (LCI) to those who test negative for influenza. LCI is a highly specific influenza outcome and is considered the gold standard for VE studies, but laboratory confirmation is not routinely done.<sup>52</sup> Moreover, test-negative studies require proper recruitment in a cohort, which is resource intensive. Thus, these studies often include relatively small numbers of participants resulting in VE estimates with wide confidence intervals and limited information on high-risk groups. Administrative healthcare databases are a rich source of information that can be leveraged to produce timely estimates of influenza VE using real-world data, with large sample sizes that allow for stratification of results, which is not easily done with active surveillance. However, their use has largely been criticized due to the risk of confounding, selection, and misclassification biases.<sup>81</sup> Nevertheless, administrative healthcare databases can serve as an additional source to estimate annual influenza VE when biases can be quantified, and estimates are corrected accordingly.

### **Objectives:**

This study aimed to evaluate the effectiveness of 2018-2019 standard egg-based influenza vaccines, defined as the reduction of medically attended influenza-like illness (MA-ILI) in



vaccinated compared to unvaccinated individuals using administrative healthcare data and to determine if administrative healthcare data provide accurate estimates of influenza VE compared with CDC published estimates.

## **Methods**

### **Study design:**

This retrospective cohort study was conducted during the 2018-2019 influenza season in the United States.

### **Data sources:**

Data were derived from de-identified electronic medical records (EMR), supplemented with pharmacy and medical claims, which were previously described.<sup>178</sup> Briefly, an integrated dataset was created by linking patient-level EMRs from Veradigm Health Insights database with claims data from Komodo Health Inc., New York, NY. The linked dataset included data for approximately 137 million individuals with comprehensive demographics, diagnostics, and vaccination information.

### **Eligibility criteria:**

The study population included individuals  $\geq 3$  years of age who had at least one relevant record per year in their primary care EMR from 2015 to 2019. A relevant record was defined as a transcript with at least one recorded vital sign (e.g., weight, height, BMI, blood pressure, pulse, or respiration rate) in the EMR. As our objective was to evaluate VE of standard egg-based vaccines, patients who received an adjuvanted, cell-based, recombinant or high-dose influenza vaccine during the 2018-2019 season were excluded.

**Exposure ascertainment:**

Immunization status was derived from EMR, medical or pharmacy claims data. Influenza vaccination was ascertained using current procedural terminology (CPT), codes for vaccine administration (CVX), and national drug codes (NDC) (Supplementary Table 1). Individuals were considered protected 14 days after vaccine administration. Individuals without an immunization record in their EMR, medical or pharmacy claims for the 2018-2019 influenza season or who experienced the outcome of interest within 14 days of vaccine administration were considered unvaccinated.

**Outcome ascertainment:**

The outcome of interest was the occurrence of MA-ILI, in primary care or hospital settings (i.e., emergency department visits and inpatients), defined by the International Classification of Disease (ICD) codes specific to influenza (J09, J10 and J11) since LCI data were not available. We used the US Armed Forces Health Surveillance Center (AFHSC) diagnostic codes standard case definition for specific surveillance (code set B)<sup>70 177</sup> (Supplementary Table 2). The incidence date was the first medical encounter that met the case definition during the 2018-2019 influenza season (September 30, 2018, to May 18, 2019).

**Covariates:**

Data were ascertained from each participant's EMR using information available from 2014-09-01 to 2018-08-31. Covariates were age, sex, race and ethnicity, smoking status, US geographic regions, number of primary care visits and hospitalizations in the past 12 months, history of pneumococcal and influenza vaccination, MA-ILI in the previous three seasons, extreme obesity (BMI > 40), immune disorders (i.e., rheumatoid arthritis, immune system disorders or immunodeficiency, antineoplastic chemotherapy, HIV and/or organ transplants), neurologic/neurodevelopment disorder, pregnancy, health status measured using Charlson Comorbidity Index in adults and presence of any comorbidity included in the Charlson

Comorbidity Index, except dementia, in children.<sup>185</sup> Frailty syndromes (i.e., mobility problems, falls and fractures, incontinence diagnosis, anxiety and depression diagnosis) were ascertained only in individuals 65 years and older.<sup>186</sup> Variables with missing values in the EMR were classified as 'not reported' or 'unknown' and categorized as 'other/not reported' in statistical analyses.

### **Statistical methods:**

Crude VE was estimated by univariate logistic regression (odds ratio (OR) and 99% confidence intervals (CI)) since the outcome was rare (2.3% had a MA-ILI). Adjusted ORs (aORs) were derived from multivariate logistic regression models including potential confounders. Models' fits were ascertained using the Akaike information criterion using backward elimination. The most parsimonious model with the best fit was selected. Adjusted VE (aVE) was calculated as  $100 \times (1 - aOR)$  and reported with 99% CI. All analyses were conducted separately by age group (3-8 years, 9-17 years, 18-49 years, 50-64 years, 65-74 years and  $\geq 75$  years).

Sensitivity analyses were conducted to evaluate the robustness of aVE estimates. First, analysis was limited to individuals with a medically attended influenza-like illness during the study period or who had a medical encounter after the study period to assess the impact of potential losses to follow up on estimated aVE; as those who were not seen during or after the influenza season might not be adequately captured by the study data. Then, bias due to residual confounding was estimated by measuring aORs against MA-ILI during the nonepidemic period (from 2018-09-01 to 2018-09-29). Since the influenza virus is a necessary cause to the infection, a statistically significant association would suggest that residual confounding may affect results due to different underlying characteristics between the exposure groups.<sup>187</sup> Finally, quantitative sensitivity analyses correcting for differential misclassification of the vaccination status were conducted to assess the impact of exposure misclassification on aVE estimates. Further details are included in the Supplementary Methods.<sup>138</sup>

Post hoc analyses were conducted to assess potential sources of bias of administrative healthcare data. To evaluate if healthcare utilization modifies effect estimates, analyses were stratified by the number of primary care visits in the past 12 months. The 2017-2018 VE was also

estimated and compared with CDC published estimates to assess if results were consistent across seasons. All analyses were conducted using SAS version 9.4 (Cary, NC).

## **Results**

### **Participants:**

A total of 6,241,867 individuals were identified as having at least one registered visit per year from 2015 to 2019 in the integrated dataset where 39.8% (children, 38.4% and adults, 40.0%) received a 2018-2019 influenza vaccine (Supplementary Figure 1). After applying the exclusion criteria, the study cohort (n=5,066,980) included 1,307,702 (25.8%) vaccinated and 3,759,278 (74.2%) unvaccinated individuals. The vaccine coverage was 37.7% in children and 17.4% in adults (Supplementary Table 3). Most vaccination records were retrieved from EMR (78.5%), 14.7% came from medical claims, and 6.8% from pharmacy claims (Supplementary Table 3).

### **Descriptive data:**

The median age of the study participants was 54 years (IQR, 32-66), 58.1% were female and most individuals were white (62.9%) (Tableau 5). The completeness of covariates was relatively high and did not differ by exposure groups.

Vaccinated individuals were relatively younger (median (IQR), 52 years (16-63) vs. 55 years (35-67)), had more primary care visits in the past 12 months (median (IQR), 6 (3-10) vs. 3 (2-5)), and were more likely to have a history of vaccination (83.9% vs. 35.2% and 22.3% vs. 13.1% for influenza and pneumococcal vaccines, respectively) or MA-ILI in the previous seasons (7.4% vs. 4.1%) compared to unvaccinated individuals (Tableau 5).

Tableau 5. – Distribution of covariates by exposure groups

	<b>Vaccinated N=1,307,702 (25.8%)</b>	<b>Unvaccinated N=3,759,278 (74.2%)</b>	<b>Total N= 5,066,980 (100%)</b>
<b>Median age (IQR), years</b>	52 (16-63)	55 (35-67)	54 (32-66)
<b>Age group, n (%)</b>			
3-8 years	171,432 (13.1%)	245,044 (6.5%)	416,476 (8.2%)
9-17 years	169,290 (12.9%)	317,409 (8.4%)	486,699 (9.6%)
18-49 years	273,420 (20.9%)	997,692 (26.5%)	1,271,382 (25.1%)
50-64 years	430,263 (32.9%)	1,062,576 (28.3%)	1,492,839 (29.5%)
65-74 years	141,798 (10.8%)	626,207 (16.7%)	768,005 (15.2%)
≥75 years	121,495 (9.3%)	510,071 (13.6%)	631,566 (12.5%)
<b>Female sex, n (%)</b>	752,104 (57.5%)	2,190,208 (58.3%)	2,942,312 (58.1%)
<b>Race/ethnicity, n (%)</b>			
Hispanic	111,651 (8.9%)	367,080 (10.1%)	478,731 (9.8%)
White	846,575 (67.1%)	2,234,927 (61.5%)	3,081,502 (62.9%)
Black	96,481 (7.6%)	352,849 (9.7%)	449,330 (9.2%)
Asian	22,959 (1.8%)	61,505 (1.7%)	84,464 (1.7%)
Other/Not reported	230,036 (17.6%)	742,917 (19.8%)	972,953 (19.2%)
<b>Smokers, n (%)</b>	48,826 (3.7%)	215,753 (5.7%)	264,579 (5.2%)
<b>Geographic region, n (%)</b>			
Midwest	279,626 (21.6%)	639,516 (17.6%)	919,142 (18.7%)
Northeast	238,828 (18.5%)	616,947 (17.0%)	855,775 (17.4%)
West	231,613 (17.9%)	684,569 (18.9%)	916,182 (18.6%)
South	542,500 (42.0%)	1,686,203 (46.5%)	2,228,703 (45.3%)
Other/not reported	15,135 (1.2%)	132,043 (3.5%)	147,178 (2.9%)
≥ 12 Primary care visits*, n (%)	309,050 (23.6%)	166,211 (4.4%)	475,261 (9.4%)
≥ 1 Hospitalization*, n (%)	178,046 (13.6%)	516,829 (13.8%)	694,875 (13.7%)
Previously had MA-ILI*, n (%)	96,945 (7.4%)	154,733 (4.1%)	251,678 (5.0%)
<b>Antecedent of vaccination in the previous three years, n (%)</b>			
≥ 1 influenza vaccine, n (%)	1,097,598 (83.9%)	1,324,423 (35.2%)	2,422,021 (47.8%)
Pneumococcal vaccine, n (%)	292,043 (22.3%)	491,800 (13.1%)	783,843 (15.5%)
<b>Extreme obesity, n (%)</b>	40,421 (3.1%)	105,383 (2.8%)	145,804 (2.9%)
<b>Immune disorder<sup>1</sup>, n (%)</b>	191,416 (14.6%)	516,121 (13.7%)	707,537 (14.0%)
<b>Neurologic/neurodev. disorder, n (%)</b>	100,378 (7.7%)	283,690 (7.5%)	384,068 (7.6%)
<b>Pregnant, n (%)</b>	3,625 (0.3%)	6,591 (0.2%)	10,216 (0.2%)
<b>Presence of comorbidity in children, n (%)</b>	65,085 (19.1%)	105,892 (18.8%)	170,977 (18.9%)
<b>CCI score in adults, n (%)</b>			
0	618,009 (63.9%)	2,115,870 (66.2%)	2,733,879 (65.7%)
1	218,152 (22.6%)	668,666 (20.9%)	886,818 (21.3%)
≥ 2	130,815 (13.5%)	412,280 (12.9%)	543,095 (13.0%)
<b>Frailty syndromes among individuals 65 years and older, n (%)</b>			
Mobility problems	13,478 (5.1%)	49,687 (4.4%)	63,165 (4.5%)
Falls and fractures	47,597 (18.1%)	162,885 (14.3%)	210,482 (15.0%)
Incontinence diagnosis	12,583 (4.8%)	42,988 (3.8%)	55,571 (4.0%)
Anxiety and depression diagnosis	43,684 (16.6%)	163,611 (14.4%)	207,295 (14.8%)

Missing data: 13 (<0.001%) individuals had missing data on age (exposed (n=4) and controls (n=9)) and 794 (0.02%) had missing data on sex (exposed (n=178) and controls (n=616)).

\* Variables were assessed between 2017-10-01 and 2018-09-30 which is 12 months before the beginning of the 2018-2019 influenza season.

<sup>1</sup> Immune disorder referred to immunosuppressive conditions including as rheumatoid arthritis, immune system disorders or immunodeficiency, antineoplastic chemotherapy, HIV and/or organ transplants.

CCI, Charlson comorbidity Index; IQR, interquartile range; MA-ILI, medically attended influenza-like illness.

Unvaccinated individuals were more likely to be smokers (5.7% vs 3.7%). Overall, vaccinated and unvaccinated individuals had similar health status. However, vaccinated older adults had more falls and fractures (18.1% vs. 14.3%) in the previous three years compared to older unvaccinated individuals.

**Outcome data:**

During the 2018-2019 influenza season, 116,785 (2.3%) individuals had a MA-ILI: 44.7% were identified by medical claims and 55.3% by EMR; only 29.7% of cases were vaccinated. Most cases happened between February and April 2019 (Supplementary Figure 2). The proportion of MA-ILI was highest in younger age groups and declined with increasing age (Tableau 6).

**Main results:**

When adjusting for confounding variables, all estimates significantly increased (Tableau 6). Individuals 3 to 8 years old had the highest observed aVE at 28.9% (99% CI, 26.2 to 31.5). Results remained directionally similar between crude and adjusted VE estimates in all strata except for 9 to 17 years old where VE increased from -8.9% (99% CI, -12.6 to -5.3) to 13.5% (99% CI, 9.9 to 17.0) after controlling for confounding variables. All adult groups had negative aVE resulting from a higher proportion of MA-ILI among vaccinated compared to unvaccinated individuals.

Tableau 6. – Number of medically attended influenza-like illness and vaccine effectiveness estimates in the 2018-2019 influenza season by age groups

Age Group	Vaccination coverage, n (%)	Vaccinated Cases, n (%)	Unvaccinated Cases, n (%)	VE (99% CI)	aVE (99% CI)
<b>3-8 years</b>	171,432 (41.2%)	13,863 (8.1%)	22,835 (9.3%)	14.4% (11.8 to 16.9)	28.9% (26.2 to 31.5)
<b>9-17 years</b>	169,290 (34.8%)	10,219 (6.0%)	17,680 (5.6%)	-8.9% (-12.6 to -5.3)	13.5% (9.9 to 17.0)
<b>18-49 years</b>	273,420 (21.5%)	6,169 (2.3%)	16,645 (1.7%)	-36.1% (-41.6 to -30.8)	-16.8% (-22.3 to -11.5)
<b>50-64 years</b>	430,263 (28.8%)	6,644 (1.5%)	12,135 (1.1%)	-35.8% (-41.4 to -30.4)	-8.5% (-13.8 to -3.4)
<b>65-74 years</b>	141,798 (18.5%)	1,643 (1.2%)	4,654 (0.7%)	-56.6% (-68.9 to -45.0)	-18.5% (-29.4 to -8.5)
<b>≥ 75 years</b>	121,495 (19.2%)	1,194 (1.0%)	3,104 (0.6%)	-62.1% (-77.3 to -48.0)	-21.3% (-34.5 to -9.3)

Models were adjusted for age, sex, race/ethnicity, smoking status (only ≥ 50 years), geographic regions, ≥ 12 primary care visits in the previous year, ≥ 1 hospitalization in the previous year (only ≥ 50 years), antecedent of medically attended influenza-like illness, antecedent of influenza vaccination, antecedent of pneumococcal vaccination (except 18-64 years and ≥75 years), extreme obesity (only 18-49 years and ≥75 years), immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorder (only 3-8 years, 9-17 years and ≥75 years), pregnancy (only 18-49 years), presence of comorbidity (children only), Charlson Comorbidity Index (adults only), mobility problems (only ≥75 years), falls and fractures (only ≥65 years), anxiety and depression diagnosis (only ≥65 years).  
aVE, adjusted vaccine effectiveness; CI, confidence interval; VE, vaccine effectiveness.

**Sensitivity analyses:**

Results of the sensitivity analyses are presented in Table 7. A total of 927,398 individuals (18.3%) were identified as potentially lost to follow up. They were relatively similar to the study population, except that they were younger (median (IQR), 51 (26-64) vs. 55 (33-66)), were less likely to be vaccinated (21.9% vs. 26.7%) or have a prior history of influenza vaccination (44.4% vs. 48.6%) (Supplementary Table 4). When they were excluded from the analyses, all aVE estimates slightly increased but differences were not statistically significant. Results suggested that observed aVEs are robust to potential loss to follow up within the study cohort.

No association between influenza vaccination and MA-ILI was found before the start of the epidemic season in adults. However, in children, significant associations identified during the nonepidemic period suggested that residual confounding, which could not be removed by statistical adjustment, might underestimate aVE.

The quantitative sensitivity analyses accounting for differential misclassification of the exposure variable led to significantly higher aVE estimates in all age groups, except for the 9 to 17 years old (Supplementary Figures 3-4 and Supplementary Table 5). Results suggested that aVE is underestimated when influenza vaccination is not well captured in the integrated dataset.



Tableau 7. – Sensitivity analyses assessing the impact on aVE estimate of potential loss to follow up, residual confounding and exposure misclassification

Age Group	aVE (99% CI)	aVE <sub>follow-up</sub> (99% CI)	aVE <sub>before</sub> (99% CI)	median aVE (IQR) obtained from quantitative sensitivity analysis
<b>3-8 years</b>	28.9% (26.2 to 31.5)	31.2% (28.6 to 33.7)	-147.0% (-281.9 to -50.7)	52.4% (35.4 to 66.5)
<b>9-17 years</b>	13.5% (9.9 to 17.0)	16.7% (13.2 to 20.1)	-149.1% (-291.8 to -48.6)	-5.2% (-23.2 to 14.1)
<b>18-49 years</b>	-16.8% (-22.3 to -11.5)	-14.6% (-20.0 to -9.5)	-62.6% (-164.9 to 7.5)	23.3% (-65.0 to 64.4)
<b>50-64 years</b>	-8.5% (-13.8 to -3.4)	-6.0% (-11.2 to -10.0)	-30.0% (-106.1 to 23.2)	5.5% (-55.7 to 26.1)
<b>65-74 years</b>	-18.5% (-29.4 to -8.5)	-14.5% (-24.9 to -4.8)	-12.5% (-178.2 to 66.8)	-19.7% (-33.8 to 27.5)
<b>≥ 75 years</b>	-21.3% (-34.5 to -9.3)	-16.6% (-29.3 to -5.0)	-3.8% (-173.3 to 72.8)	

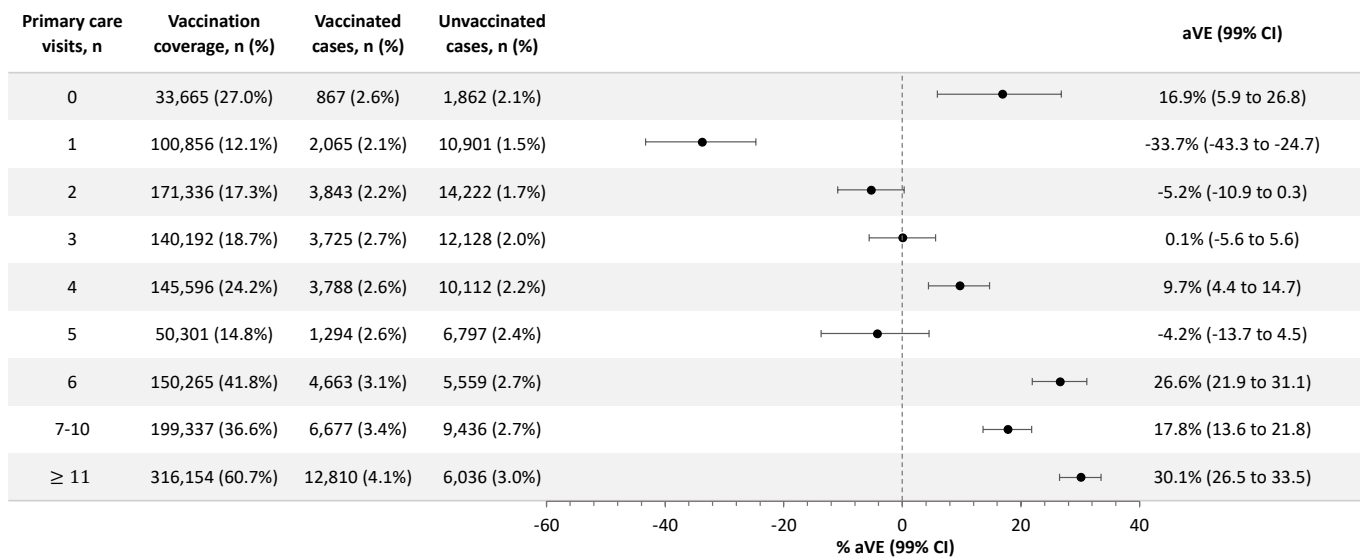
Models were adjusted for age, sex, race/ethnicity, smoking status (only ≥ 50 years), geographic regions, ≥ 12 primary care visits in the previous year, ≥ 1 hospitalization in the previous year (only ≥ 50 years), antecedent of medically attended influenza-like illness, antecedent of influenza vaccination, antecedent of pneumococcal vaccination (except 18-64 years and ≥75 years), extreme obesity (only 18-49 years and ≥75 years), immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorder (only 3-8 years, 9-17 years and ≥75 years), pregnancy (only 18-49 years), presence of comorbidity (children only), Charlson Comorbidity Index (adults only), mobility problems (only ≥75 years), falls and fractures (only ≥65 years), anxiety and depression diagnosis (only ≥65 years).

aVE<sub>before</sub>, adjusted vaccine effectiveness of the association between influenza vaccination and medically attended influenza-like illness before the start of the epidemic season; aVE, adjusted vaccine effectiveness; aVE<sub>follow-up</sub>, adjusted vaccine effectiveness for the potential lost to follow up; CI, confidence interval; IQR, interquartile range.

**Post hoc analyses:**

In stratified analyses, aVE estimates and vaccination coverage increased with the number of primary care visits, reaching estimates similar to those obtained by the US CDC and US national vaccination coverage among those with  $\geq 6$  primary care visits (Figure 14 and Supplementary Tables 3 and 5). However, those who did not have a primary care visit before the start of the 2018-2019 influenza season had a significant positive aVE of 16.9% (99% CI, 5.9 to 26.8) (Figure 14). Study inclusion criteria required that all individuals have at least one primary care visit between January 1<sup>st</sup> and December 31<sup>st</sup>, 2018. Thus, individuals without a visit before the start of the influenza season had to be seen between October 1<sup>st</sup> and December 31<sup>st</sup>, 2018; where their exposure and/or outcome might have been updated in their EMRs.

Figure 14. – Adjusted vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness stratified by number of primary care visits in the previous 12 months before the start of the 2018-2019 influenza season



Adjusted VE models were controlled for age, sex, race/ethnicity, geographic regions, antecedent of medically attended influenza-like illness, antecedent of influenza vaccination, antecedent of pneumococcal vaccination, immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorder and presence of comorbidity.

aVE; adjusted vaccine effectiveness, CI; confidence interval

As in the main analyses, the 2017-2018 influenza aVE estimates all significantly increased after controlling for confounding variables (Supplementary Table 6). All 2017-2018 aVEs were statistically significant, except in 65 to 74 years old, and only 75 years and older had a negative aVE.

## **Discussion**

### **Key results:**

The 2018-2019 influenza VE was estimated using administrative healthcare data supplemented with pharmacy and medical claims. Results suggested that influenza vaccination provided moderate protection against MA-ILI in individuals <18 years. Conversely, negative aVEs were found in adults suggesting that vaccine protection was low in these age groups and methodological flaws possibly accentuated the difference. Results were robust to potential losses to follow up, but residual confounding, especially in younger age groups, and misclassification bias, which correlated with healthcare seeking behaviour, might have led to underestimation of aVE. Nevertheless, these administrative healthcare data can serve as an additional source to estimate annual influenza VE in frequent healthcare users. Moreover, the large sample size allows for stratification of results, by underlying medical conditions, age, and sex, which is not easily done with active surveillance.

### **Interpretation:**

Other studies have reported poor influenza VE for the 2018-2019 season.<sup>131 188 189</sup> The 2018-2019 influenza season was of moderate severity with influenza A(H1N1)pdm09 virus mainly circulating from October to February 2019, followed by a wave of A(H3N2) virus from February to May.<sup>190</sup> The incidence curve of MA-ILI found in this study coincides with the US 2018-2019 flu surveillance data with most cases occurring between February and April 2019.<sup>191</sup> The US Influenza Vaccine effectiveness Network reported an overall adjusted VE against influenza-associated illness of 29% (95% CI, 21 to 35).<sup>131</sup> They reported a good match between A(H1N1)pdm09

circulating viruses and the vaccine strain with an aVE of 44% (95% CI, 37 to 51); the highest aVE was observed in children 6 months to 8 years. However, the majority of A(H3N2) viruses were antigenically distinct from the vaccine strain leading to an aVE of 9% (95% CI, -4 to 20); with the highest aVE observed in children.<sup>131</sup> Another US study found moderate vaccine protection against A(H1N1)pdm09 associated hospitalization and no protection against influenza A(H3N2) viruses in adults.<sup>189</sup> Results were similar to our findings where the overall aVE was highest in individuals  $\leq$  8 years and decreased in older individuals with most estimates suggesting no significant protection from vaccination, especially in adults. Additionally, the study was limited to standard egg-based influenza vaccines, known to be less immunogenic than adjuvanted and high-dose vaccines, especially due to immunosenescence in older age groups, which could also explain the low VE found in this study.<sup>178 192 193</sup>

A plausible explanation is that detection and misclassification biases, which correlated with healthcare utilization, could explain the observed elevated risk of MA-ILI in vaccinated adults. An essential prerequisite to adequately measure VE when using administrative healthcare data, is that individuals must have had a contact with the healthcare system to capture their vaccination status and ILI. Hence, the more a patient seeks medical care, the more opportunities arise to adequately capture a patient's medical history, thus increasing the probabilities that their vaccination status and/or ILI are reported in their EMR. For the 2018-2019 influenza season, the estimated US vaccination coverage was 62.5% in children and 45.3% in adults.<sup>194</sup> In our study, however, only 37.7% of children and 17.4% of adults were considered vaccinated; which represents approximately half of the estimated national level (Supplementary Table 3). Moreover, higher exposure sensitivity was found in cases compared to controls. After correcting for the differential exposure misclassification, estimates significantly increased to resemble those published by the US CDC (Supplementary Table 5). The test-negative design used by the CDC may prevent the differential exposure misclassification bias as both cases and controls needed to seek care for an ILI to be included in their studies; at which time vaccination status is ascertained for each participant. On the contrary, controls in this study do not necessarily seek care for ILI during the influenza season which may lead to an under-ascertainment of their exposure and outcome status. When compared to the aVE published by the CDC, aVE for the 2017-2018 influenza season

were again underestimated confirming that results derived from these administrative healthcare data led to a consistent underestimation across both seasons. (Supplementary Table 6).

Additionally, healthcare utilization can bias influenza VE studies if individuals' propensity to seek medical attention is influenced by their exposure status. A study described healthcare seeking behaviour for respiratory illness among participants in the US during the 2015-2016 through 2018-2019 influenza seasons.<sup>195</sup> Propensity to seek medical care for ILI symptoms varied by age groups; where healthcare seeking was highest for the <18 and  $\geq 65$  years old. Moreover, they observed that only 25-36% of participants with ILI symptoms sought medical care, leading to a high proportion of cases unlikely to be identified in administrative health data, which could explain the small proportion of cases identified in our study.<sup>195</sup> The high propensity to seek care for ILI in children would explain the higher proportion of cases observed in this age group. However, the small number of cases and low vaccination coverage found in the 65 years and older suggests that they are not properly captured in this study cohort. A plausible explanation is that influenza infection could lead to the exacerbation of underlying medical condition resulting in hospitalization or death, especially in the 65 years and older, that failed to be linked to the infection. Additionally, the exclusion of individuals that received adjuvanted or high-dose influenza vaccines, which are indicated for 65 years and older, would explain their low vaccination coverage and affect data representativeness in this age group.

Administrative healthcare databases are increasingly used in research, since they offer the possibility of analyzing hundreds of thousands, even millions of patients with various medical histories and conditions. In addition to the well-known limitations of observational studies, their use presents analytical challenges that are unique to administrative healthcare data such as the informed presence bias.<sup>86</sup> This bias arises as patient interaction with the health system is not random but rather indicates that the patient is ill, thus making a study population derived from EMR systematically different from the general population affecting external validity of study derived from EMR.<sup>89 90</sup> Additionally, sicker patients tend to have more data in their EMR than healthier patients, which can bias selection toward sicker patients, but conditioning on the number of medical encounters can remove this bias.<sup>86</sup> However, large administrative healthcare

data has the potential to evaluate VE in population with specific underlying medical condition which is not easily done with active surveillance.

**Limitations:**

The main strength of the study is that VE estimates are derived from a considerably large sample size which made possible stratification and adjustment for a wide range of covariates. However, our methodology is limited by its retrospective design and the use of an outcome that was not LCI, the gold standard for influenza VE studies. As laboratory confirmation is not a routine practice, a previously validated case definition using clinical diagnosis codes of MA-ILI was used.<sup>70</sup> The validated case definition only included clinical diagnosis codes that were specific to influenza infection resulting in a case definition that is highly specific but only moderately sensitive; hence, potentially leading to a high proportion of cases unlikely to be identified.<sup>71</sup> In stratified analyses, aVE estimates among frequent healthcare users were less affected by misclassification bias, reaching estimates similar to those obtained by the US CDC and US national vaccination coverage, suggesting that their vaccination and outcome status are probably better captured in these administrative healthcare data. However, it is still possible that cases with a similar syndrome were caused by other respiratory pathogens against which influenza vaccine does not protect, leading to an underestimation of influenza VE. Immunization status was ascertained using vaccination codes (i.e., CPT, CVX and NDC codes) derived from both EMR and claims data leading to high specificity. However, influenza vaccination is available in a wide variety of locations, such as the workplace, which might not be captured by EMR and claims data, resulting in imperfect exposure sensitivity, especially in controls.<sup>196</sup> Thus, to evaluate the absolute influenza VE using healthcare administrative data, it is necessary to improve exposure and outcome sensitivity, especially for those that do not seek care for ILI during the influenza season.

**Generalizability:**

With our methodology, we found that influenza vaccination provided moderate protection for children and vaccine protection was low against MA-ILI in adults during the 2018-2019 influenza season. As observed in other studies, negative aVE could be the result of the mismatch between the influenza A(H3N2) virus and vaccine strains; however, methodological flaws likely accentuated this negative effect. Detection and misclassification biases, which are correlated with healthcare utilization, may have led to an underestimation of influenza VE. However, estimates derived only from frequent healthcare users seem to reduce the impact of misclassification bias and allow for a finer understanding of the impact of underlying medical conditions, age, and sex on VE. Most importantly, combined with the timely availability of data and its large sample size, the use of administrative healthcare data represents a rich source of information for annual evaluation of influenza VE, especially in frequent healthcare users whose vaccination status and influenza infection are probably better captured by EMR. In real-world evidence research, there is a need to assess the impact of healthcare utilization on detection and misclassification biases when influenza VE estimates are derived from administrative healthcare data.

### **Other Information**

**Financial support:** PDP is supported by a MITACS-Accelerate Internship Program in collaboration with Seqirus Inc. who owned the administrative healthcare data used. CQ is the Canada Research Chair (senior) in Infection Prevention: from hospital to the community. The funding source had no role in study protocol development, data analysis or manuscript writing or publication.

**Acknowledgements:** We thank Constantina Boikos (Seqirus Inc.) for providing expertise and support in study protocol development. We thank Etienne Racine for providing support in the quantitative sensitivity analyses. VHN Consulting provided support for data extraction and cohort creation, contracted by Seqirus Inc.

**Conflict of interest:** None reported

### Article 3- Supplementary materials

**Supplementary Table 1. List of CPT, CVX, and NDC codes used to identify seasonal influenza vaccines from the integrated dataset**

Influenza vaccine	CPT	CVX	NDC
<b>aIV3</b>	90653, 90689 and 90694	168 and 205	66521-0000-01, 66521-0000-11, 70461-0001-01, 70461-0001-11, 70461-0002-01, 70461-0002-11, 70461-0018-03, 70461-0018-04, 70461-0019-03, 70461-0019-04, 70461-0020-03, 70461-0020-04, 70461-0120-03 and 70461-0120-04.
<b>HD-IIV3</b>	90662	135 and 197	49281-0389-65, 49281-0391-65, 49281-0393-65, 49281-0393-88, 49281-0120-65, 49281-0120-88, 49281-0395-65, 49281-0395-88, 49281-0387-65, 49281-0397-65, 49281-0397-88, 49281-0399-65, 49281-0399-88, 49281-0401-65, 49281-0401-88, 49281-0403-65, 49281-0403-88, 49281-0405-65 and 49281-0405-88
<b>cIV</b>	90674, 90661 and 90756	153, 171 and 186	62577-0613-01, 62577-0613-11, 62577-0614-01, 62577-0614-11, 63851-0612-01, 63851-0612-11, 63851-0613-01, 63851-0613-11, 70461-0200-01, 70461-0200-11, 70461-0201-01, 70461-0201-11, 70461-0301-10, 70461-0301-12, 70461-0318-04, 70461-0319-03, 70461-0319-04, 70461-0320-03, 70461-0320-04, 70461-0418-10, 70461-0418-11, 70461-0419-10, 70461-0419-11, 70461-0420-10 and 70461-0420-11
<b>IV</b>	90659 and 90724	16 and 88	
<b>RIV</b>	90682	155 and 185	42874-0117-10, 49281-0718-10, 49281-0719-10, 42874-0117-01, 49281-0718-88, 49281-0719-88, 49281-0720-10, 49281-0720-88, 42874-0012-10, 42874-0013-10, 42874-0014-10, 42874-0015-10, 42874-0016-10, 42874-0017-10, 42874-0012-01, 42874-0013-01, 42874-0014-01, 42874-0015-01, 42874-0016-01 and 42874-0017-01



<b>IIV4</b>	90685, 90686, 90687, 90688, 90630 and 90672	158, 150, 161, 166 and 149	33332-0219-20, 33332-0316-01, 33332-0317-01, 33332-0318-01, 33332-0319-01, 33332-0416-10, 33332-0417-10, 33332-0418-10, 33332-0419-10, 33332-0219-21, 33332-0316-02, 33332-0317-02, 33332-0318-02, 33332-0319-02, 33332-0416-11, 33332-0417-11, 33332-0418-11, 33332-0419-11, 58160-0896-52, 58160-0900-52, 58160-0903-52, 58160-0905-52, 58160-0907-52, 58160-0898-52, 58160-0901-52, 58160-0896-41, 58160-0900-41, 58160-0903-41, 58160-0905-41, 58160-0907-41, 58160-0898-41, 58160-0901-41, 19515-0891-11, 19515-0894-52, 19515-0895-11, 19515-0897-11, 19515-0898-11, 19515-0901-52, 19515-0903-11, 19515-0906-52, 19515-0908-52, 19515-0896-11, 19515-0900-11, 19515-0909-52, 19515-0912-52, 19515-0891-01, 19515-0894-41, 19515-0895-01, 19515-0897-01, 19515-0898-01, 19515-0901-41, 19515-0903-01, 19515-0906-41, 19515-0908-41, 19515-0896-01, 19515-0900-01, 19515-0909-41, 19515-0912-41, 49281-0413-10, 49281-0413-50, 49281-0414-10, 49281-0414-50, 49281-0415-10, 49281-0416-10, 49281-0416-50, 49281-0417-10, 49281-0417-50, 49281-0418-10, 49281-0418-50, 49281-0419-10, 49281-0419-50, 49281-0513-25, 49281-0514-25, 49281-0516-25, 49281-0517-25, 49281-0518-25, 49281-0519-25, 49281-0621-15, 49281-0625-15, 49281-0627-15, 49281-0629-15, 49281-0631-15, 49281-0413-58, 49281-0413-88, 49281-0414-58, 49281-0414-88, 49281-0415-58, 49281-0416-58, 49281-0416-88, 49281-0417-58, 49281-0417-88, 49281-0418-58, 49281-0418-88, 49281-0419-58, 49281-0419-88, 49281-0513-00, 49281-0514-00, 49281-0516-00, 49281-0517-00, 49281-0518-00, 49281-0519-00, 49281-0621-78, 49281-0625-78, 49281-0627-78, 49281-0629-78, 49281-0631-78, 49281-0708-40, 49281-0708-48, 49281-0710-40, 49281-0710-48, 49281-0712-40, 49281-0712-48, 19515-0816-41, 19515-0816-52, 33332-0220-20, 33332-0220-21, 33332-0320-01, 33332-0320-02, 33332-0420-10, 33332-0420-11, 49281-0415-88, 49281-0420-10, 49281-0420-50, 49281-0420-58, 49281-0420-88, 49281-0520-00, 49281-0520-25, 58160-0885-41, 58160-0885-52, 49281-0633-15, 49281-0633-78, 66019-0300-01, 66019-0300-10, 66019-0301-01, 66019-0301-10, 66019-0302-01, 66019-0302-10, 66019-0303-01, 66019-0303-10, 66019-0304-01, 66019-0304-10, 66019-0305-01, 66019-0305-10, 66019-0306-01, 66019-0306-10, 66019-0307-01, 66019-0307-10, 76420-0482-01 and 76420-0483-01
-------------	---	-------------------------------	---

<b>IIV3</b>	90656, 90658, 90654, 90655, 90657 and 90660	141, 140, 144, 151, 111 and 15	33332-0010-01,33332-0013-01, 33332-0014-01, 33332-0015-01, 33332-0016-01, 33332-0017-01, 33332-0018-01, 33332-0110-10, 33332-0113-10, 33332-0114-10, 33332-0115-10, 33332-0116-10, 33332-0117-10, 33332-0118-10, 33332-0013-02, 33332-0014-02, 33332-0015-02, 33332-0016-02, 33332-0017-02, 33332-0018-02, 33332-0113-11, 33332-0114-11, 33332-0115-11, 33332-0116-11, 33332-0117-11, 33332-0118-11, 58160-0879-52, 58160-0880-52, 58160-0883-52, 58160-0881-52, 58160-0879-41, 58160-0880-41, 58160-0883-41, 58160-0881-41, 19515-0845-11, 19515-0850-52, 19515-0889-07, 19515-0890-07, 19515-0893-07, 19515-0845-01, 19515-0850-41, 19515-0889-02, 19515-0890-02, 19515-0893-02, 49281-0010-10, 49281-0010-25, 49281-0010-50, 49281-0011-10, 49281-0011-50, 49281-0012-10, 49281-0012-50, 49281-0013-10, 49281-0013-50, 49281-0014-50, 49281-0111-25, 49281-0112-25, 49281-0113-25, 49281-0386-15, 49281-0387-65, 49281-0388-15, 49281-0390-15, 49281-0392-15, 49281-0394-15, 49281-0396-15, 49281-0705-55, 49281-0707-55, 54868-6177-00, 54868-6180-00, 49281-0013-58, 49281-0013-88, 49281-0014-88, 49281-0113-00, 49281-0392-78, 49281-0394-78, 49281-0396-78, 49281-0707-48, 49281-0703-55, 49281-0709-48, 49281-0709-55, 49281-0705-55, 49281-0707-55, 66521-0112-02, 66521-0112-10, 66521-0113-02, 66521-0113-10, 66521-0114-02, 66521-0114-10, 66521-0115-02, 66521-0115-10, 66521-0116-02, 66521-0116-10, 66521-0116-11, 66521-0116-12, 66521-0117-02, 66521-0117-10, 66521-0117-11, 66521-0117-12, 66521-0118-02, 66521-0118-10, 66521-0118-11, 66521-0118-12, 70461-0119-02, 70461-0119-10, 70461-0119-11, 70461-0119-12, 70461-0120-02, 70461-0120-10, 70461-0120-11, 70461-0120-12, 66019-0107-01, 66019-0108-01, 66019-0108-10, 66019-0109-01, 66019-0109-10, 66019-0110-01, 66019-0110-10, 42874-0012-01, 42874-0013-01, 42874-0014-01, 42874-0015-01 and 42874-0016-01
-------------	---	--------------------------------------	--

allIV3; adjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine, clIV; cell-based inactivated influenza vaccine, CPT; current procedural terminology, CVX; codes for vaccine administration, HD-IIV3; high-dose trivalent inactivated influenza vaccine, IIV3; trivalent inactivated influenza vaccine, IIV4; quadrivalent inactivated influenza vaccine, IV; influenza vaccine, NDC; national drug codes, RIV; recombinant influenza vaccine.

**Supplementary Table 2. U.S. Armed Forces Health Surveillance Center (AFHSC)  
standard case definition for specific influenza surveillance (code set B)**

Condition	ICD-10-CM Codes	ICD-9-CM Codes
Influenza	<i>J09 (influenza due to certain identified influenza viruses)</i>	--
	J09.X (influenza due to identified novel influenza A viruses)	--
	- J09.X1 (influenza due to identified novel influenza A virus with pneumonia)	488.0 (influenza due to identified avian influenza virus) - 488.01 (influenza due to identified avian influenza virus with pneumonia)
		488.8 (influenza due to novel influenza A) - 488.81 (influenza due to novel influenza A with pneumonia)
	J09.X2 (influenza due to identified novel influenza A virus with other respiratory manifestations)	- 488.02 (influenza due to identified avian influenza virus with other respiratory manifestations) - 488.82 (influenza due to novel influenza A with other respiratory manifestation)
	J09.X3 (influenza due to identified novel influenza A virus with gastrointestinal manifestations)	- 488.09 (influenza due to identified influenza virus with other manifestations) - 488.1 (influenza due to 2009 H1N1 influenza virus)
	J09.X9 (Influenza due to identified novel influenza A virus with other manifestations)	- 488.19 (influenza due to identified 2009 H1N1 influenza virus with other manifestations) - 488.89 (influenza due to novel influenza A with other manifestations)
	<i>J10 (influenza due to other identified influenza viruses)</i>	--
	J10.0 (influenza due to identified novel influenza A viruses)	--
	- J10.00 (influenza due to other identified influenza virus with unspecified type of pneumonia)	487.0 (influenza with pneumonia)
	- J10.01 (influenza due to other identified influenza virus with the same other identified influenza virus pneumonia)	487.1 (influenza with other respiratory manifestations)
	- J10.08 (influenza due to other identified influenza virus with other specified pneumonia)	487.0 (above)

		488.11 (influenza due to identified 2009 H1N1 influenza virus with pneumonia)
J10.1 (influenza due to other identified influenza virus with other respiratory manifestation)		487.0 (above) 488.12 (influenza due to identified 2009 H1N1 influenza virus with other respiratory manifestations)
J10.2 (influenza due to other identified influenza virus with gastrointestinal manifestation)		487.8 (influenza with other manifestations)
J10.8 (influenza due to other identified influenza virus with other manifestations)		
- J10.81 (influenza due to other identified influenza virus with other manifestation with encephalopathy)		
- J10.82 (influenza due to other identified influenza virus with other manifestations with myocarditis)		
- J10.83 (influenza due to other identified influenza virus with other manifestations with otitis media)		
-		
- J10.89 (influenza due to other identified influenza virus with other manifestations)		
<i>J11 (influenza due to unidentified influenza virus)</i>		--
J11.0 (influenza due to unidentified influenza virus with pneumonia)		--
- J11.00 (influenza due to unidentified influenza virus with unspecified type of pneumonia)		487.0 (above)
- J11.08 (influenza due to unidentified influenza virus with specified pneumonia)		
J11.1 (influenza due to unidentified influenza virus with other respiratory manifestations)		487.1 (above)
J11.2 (influenza due to unidentified influenza virus with gastrointestinal manifestations)		487.8 (above)

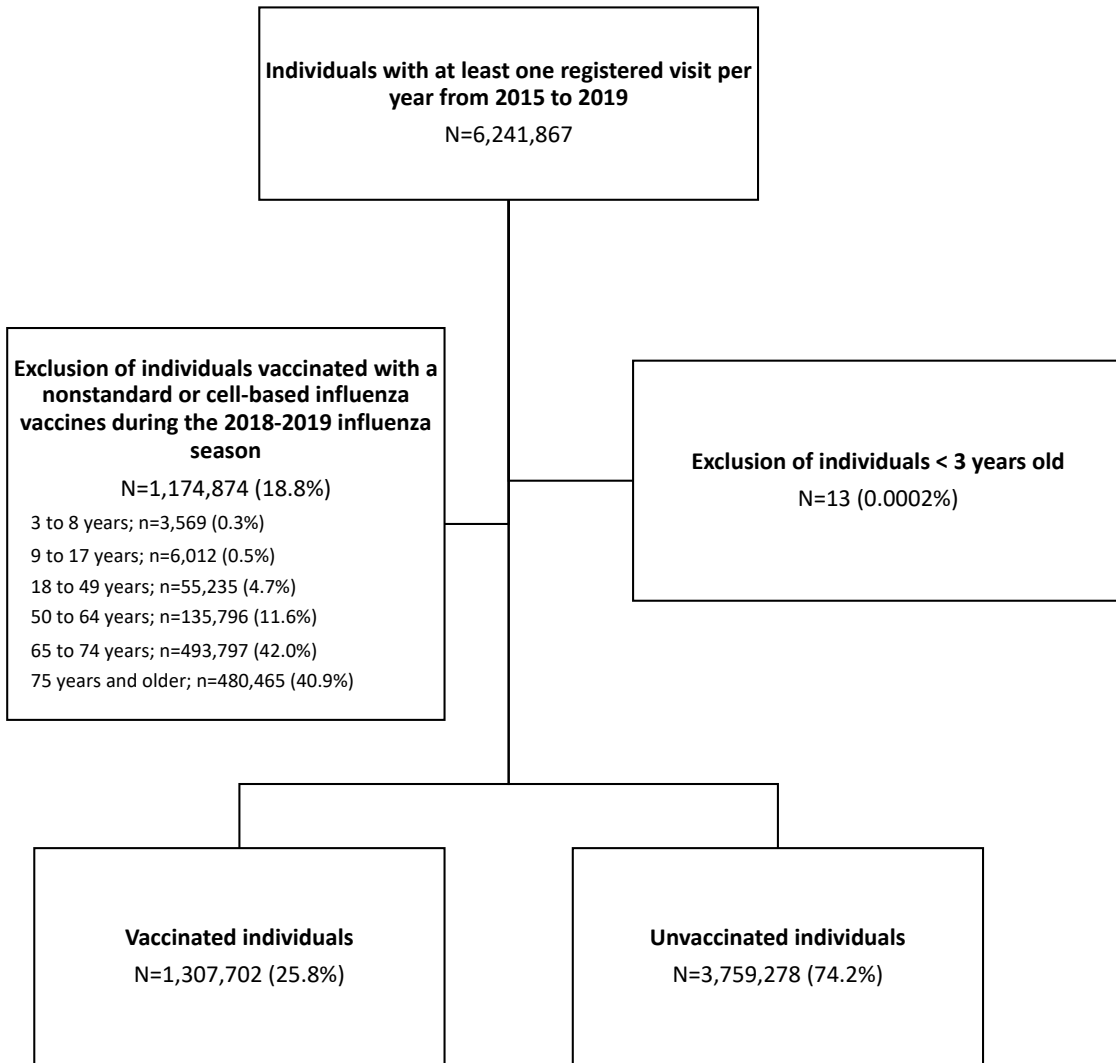
	J11.8 (influenza due to unidentified influenza virus with other manifestations)	
	- J11.81 (influenza due to unidentified influenza virus with encephalopathy)	
	- J11.82 (influenza due to unidentified influenza virus with myocarditis)	
	- J11.83 (influenza due to unidentified influenza virus with otitis media)	
	- J11.89 (influenza due to unidentified influenza virus with other manifestations)	

## **Supplementary Methods. Probabilistic sensitivity analyses of misclassified binary variable**

A quantitative sensitivity analysis was performed to correct for exposure misclassification using different combination of sensitivity and specificity values for influenza vaccination. The parameters were calculated by comparing vaccination coverage for cases and controls obtained by the CDC influenza vaccine effectiveness study to those obtained in our study population by age groups (< 18 years old, ≤ 8 years old, 9 to 17 years old, ≥ 18 years old, 18 to 49 years old, 50 to 64 years and ≥ 65 years old).<sup>131</sup> For each age group, three different scenarios were used with fixed values of false positive (5%, 10% and 15%) to simulate a distribution of possible bias parameters (sensitivity and specificity values used for each age group are presented in Supplementary Figure 3-4). The initial methodology was adapted using fixed values instead of a distribution for the bias parameters due to limitation in computing capacities (high number of iterations needed for each scenario was unrealizable due to large sample size).

For each scenario, the sensitivity and specificity values were used to calculate the positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) separately for cases and controls. The exposure PPV is the probability that those originally classified as exposed were truly exposed, and the NPV is the probability that those originally classified as unexposed were truly unexposed. Next, the predictive values are applied to each individual's record in the cohort to simulate whether each individual was correctly classified. To do so, for each individual, a random number is chosen between 0 and 1; if this number is greater than the corresponding predictive value, then the individual is reclassified. After having reclassified each individual, a corrected odds ratio is calculated using a logistic regression model adjusting for the set of covariates used in the main analyses. This process was repeated 50 times for each scenario. The vaccine effectiveness, correcting for the exposure misclassification, was reported using the median aOR obtained from the distribution of corrected estimates from each iteration. The analyses were conducted using the SAS macro developed by Fox et al. 2005.<sup>138</sup> All analyses were conducted using SAS version 9.4 (Cary, NC).

# Supplementary Figure 1. Flow diagram of study population selection process



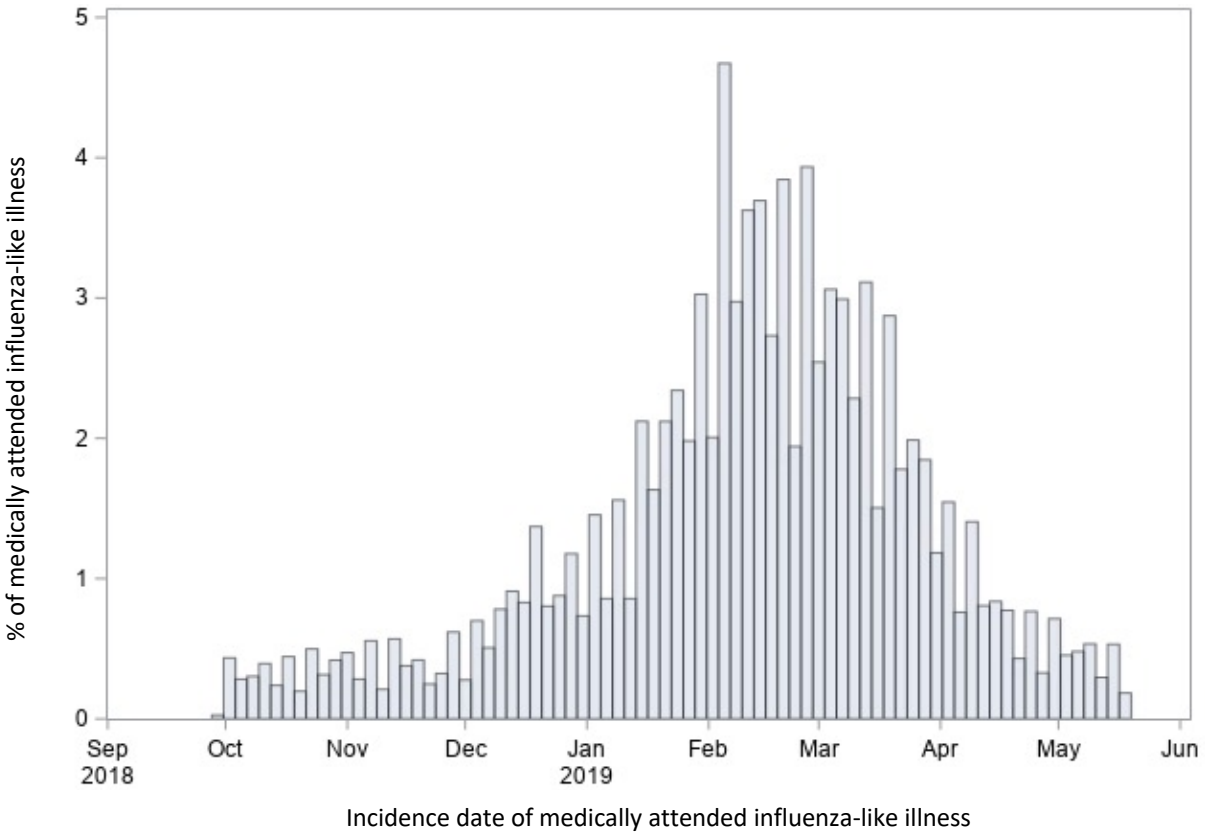
**Supplementary Table 3. Vaccination coverage and data source of vaccination records by age groups during the 2018-2019 influenza season**

Age group	Electronic medical records	Pharmacy claims	Medical claims	Vaccination coverage, n (%)		U.S. CDC vaccination coverage, % <sup>194</sup>	
<b>3 to 8 years old</b>	151,655 (88.5%)	1,229 (0.7%)	18,548 (10.8%)	171,432 (41.2%)	340,722 (37.7%)	62.5%*	
<b>9 to 17 years old</b>	141,022 (83.3%)	4,611 (2.7%)	23,657 (14.0%)	169,290 (34.8%)			
<b>18 to 49 years old</b>	202,144 (73.9%)	28,533 (10.4%)	42,743 (15.6%)	273,420 (21.5%)	966,976 (17.4%)	34.9%	45.3%
<b>50 to 64 years old</b>	312,823 (72.7%)	47,634 (11.1%)	69,806 (16.2%)	430,263 (28.8%)		47.3%	
<b>65 to 74 years old</b>	117,509 (82.9%)	4,520 (3.2%)	19,769 (13.9%)	141,798 (18.5%)		68.1%	
<b>75 years and older</b>	101,020 (83.2%)	2,844 (2.3%)	17,631 (14.5%)	121,495 (19.2%)			
<b>Total</b>	1,026,174 (78.5%)	89,373 (6.8%)	192,155 (14.7%)	1,307,702 (25.8%)	1,307,702 (25.8%)	NA	

\* Influenza vaccination coverage of children in the United States during the 2018-2019 season; 6 months to 4 years old (73.2%), 5 to 12 years old (63.6%) and 13 to 17 years old (52.1%).<sup>194</sup>  
 NA; not applicable.



**Supplementary Figure 2. Incidence curve of medically attended influenza-like illness in the study cohort during the 2018-2019 influenza season**



**Supplementary Table 4. Distribution of covariates by potential loss to follow up group**

	Potential loss to Follow-up		Total N = 5,066,980 (100.0%)
	Yes N = 927,398 (18.3%)	No N = 4,139,582 (81.7%)	
<b>Vaccinated, n (%)</b>	203,250 (21.9%)	1,104,452 (26.7%)	1,307,702 (25.8%)
<b>Median Age (IQR), years</b>	51 (26-64)	55 (33-66)	54 (32-66)
<b>Age Group, n (%)</b>			
3-8 years	84,775 (9.1%)	331,701 (8.0%)	416,476 (8.2%)
9-17 years	94,766 (10.2%)	391,933 (9.5%)	486,699 (9.6%)
18-49 years	265,619 (28.6%)	1,005,763 (24.3%)	1,271,382 (25.1%)
50-64 years	251,425 (27.1%)	1,241,414 (30.0%)	1,492,839 (29.5%)
65-74 years	122,066 (13.2%)	645,939 (15.6%)	768,005 (15.2%)
≥ 75 years	108,741 (11.7%)	522,825 (12.6%)	631,566 (12.5%)
<b>Female Sex, n (%)</b>	532,781 (57.5%)	2,409,531 (58.2%)	2,942,312 (58.1%)
<b>Race/ethnicity, n (%)</b>			
Hispanic	86,150 (9.6%)	392,581 (9.8%)	478,731 (9.8%)
White	563,061 (63.0%)	2,518,441 (62.9%)	3,081,502 (62.9%)
Black	80,263 (9.0%)	369,067 (9.2%)	449,330 (9.2%)
Asian	12,379 (1.4%)	72,085 (1.8%)	84,464 (1.7%)
Other	185,545 (20.0%)	787,408 (19.0%)	972,953 (19.2%)
<b>Smokers, n (%)</b>	43,077 (4.6%)	221,502 (5.4%)	264,579 (5.2%)
<b>Geographic Region, n (%)</b>			
Midwest	191,257 (21.2%)	727,885 (18.1%)	919,142 (18.7%)
Northeast	160,472 (17.8%)	695,303 (17.3%)	855,775 (17.4%)
West	168,060 (18.6%)	748,122 (18.6%)	916,182 (18.6%)
South	383,618 (42.5%)	1,845,085 (45.9%)	2,228,703 (45.3%)
Other/Not specified	23,991 (2.6%)	123,187 (3.0%)	147,178 (2.9%)
≥12 Primary Care Visits*, n (%)	55,833 (6.0%)	419,428 (10.1%)	475,261 (9.4%)
≥1 Hospitalization, n (%)	120,951 (13.0%)	573,924 (13.9%)	694,875 (13.7%)
Previously had MA-ILI*, n (%)	41,521 (4.5%)	210,157 (5.1%)	251,678 (5.0%)
<b>Antecedent of vaccination in the previous three years, n (%)</b>			
≥ 1 influenza vaccine, n (%)	411,981 (44.4%)	2,010,040 (48.6%)	2,422,021 (47.8%)
Pneumococcal vaccine, n (%)	125,201 (13.5%)	658,642 (15.9%)	783,843 (15.5%)
Extreme obesity, n (%)	24,310 (2.6%)	121,494 (2.9%)	145,804 (2.9%)
Immune disorder <sup>1</sup> , n (%)	122,781 (13.2%)	584,756 (14.1%)	707,537 (14.0%)
Neurologic/neurodev. Disorder, n (%)	65,435 (7.1%)	318,633 (7.7%)	384,068 (7.6%)
Pregnant, n (%)	3,030 (0.3%)	7,186 (0.2%)	10,216 (0.2%)
Presence of comorbidity in children, n (%)	30,800 (17.2%)	140,177 (19.4%)	170,977 (18.9%)
<b>CCI score in adults, n (%)</b>			
0	508,035 (67.9%)	2,225,844 (65.2%)	2,733,879 (65.7%)
1	148,527 (19.9%)	738,291 (21.6%)	886,818 (21.3%)
≥2	91,289 (12.2%)	451,806 (13.2%)	543,095 (13.0%)
<b>Frailty syndromes among individuals 65 years and older, n (%)</b>			
Mobility Problems	11,038 (4.8%)	52,127 (4.5%)	63,165 (4.5%)
Falls and Fractures	34,602 (15.0%)	175,880 (15.1%)	210,482 (15.0%)
Incontinence Diagnosis	9,532 (4.1%)	46,039 (3.9%)	55,571 (4.0%)
Anxiety and Depression diagnosis	33,631 (14.6%)	173,664 (14.9%)	207,295 (14.8%)

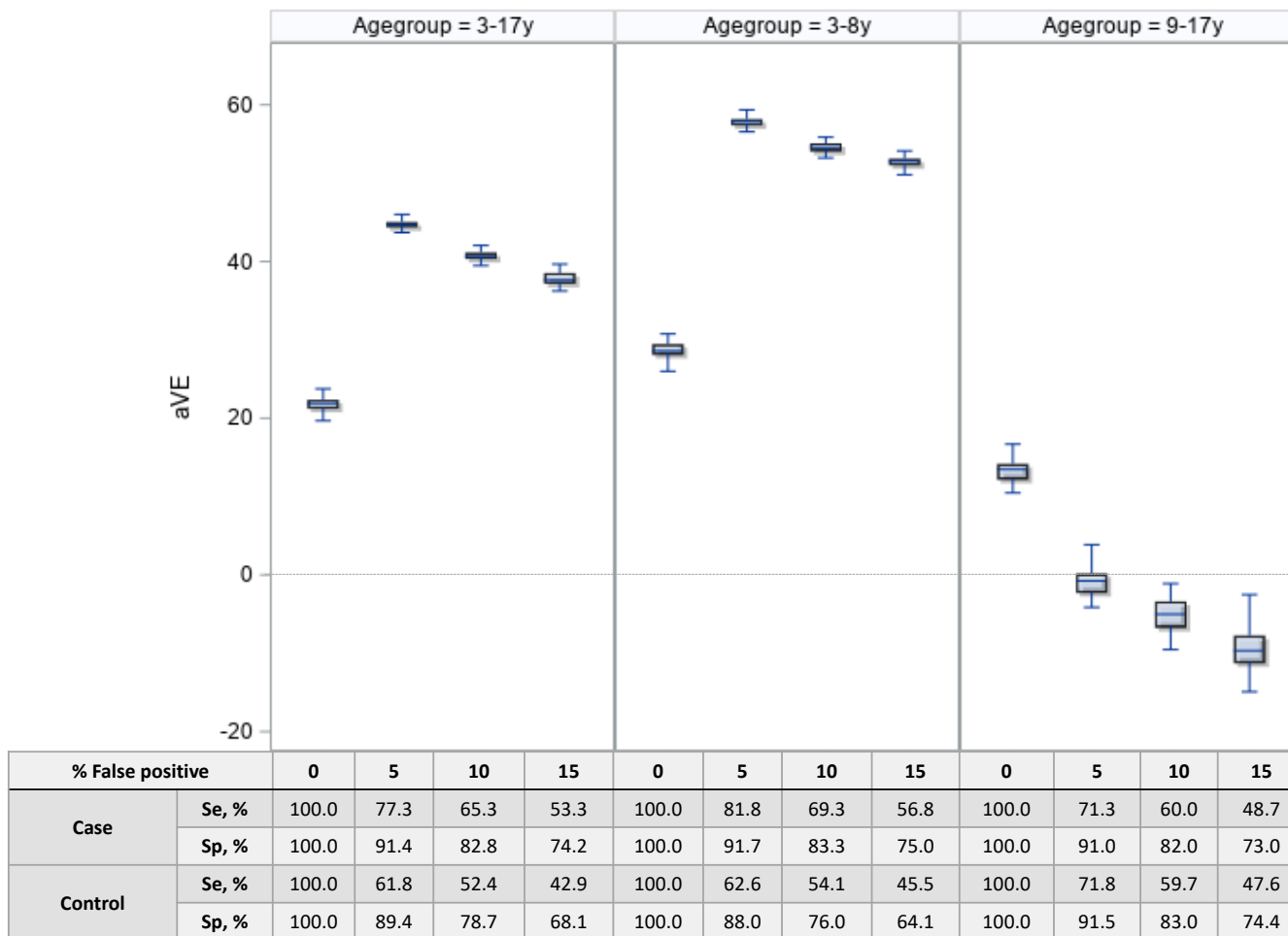
Missing data: 13 (<0.001%) individuals had missing data on age [potentially lost to follow-up; Yes (n=6) and No (n=7)] and 794 (0.02%) had missing data on sex [potentially lost to follow-up; Yes (n=147) and No (n=647)].

\* Variables were assessed between 2017-10-01 and 2018-09-30 which is 12 months before the beginning of the 2018-2019 influenza season.

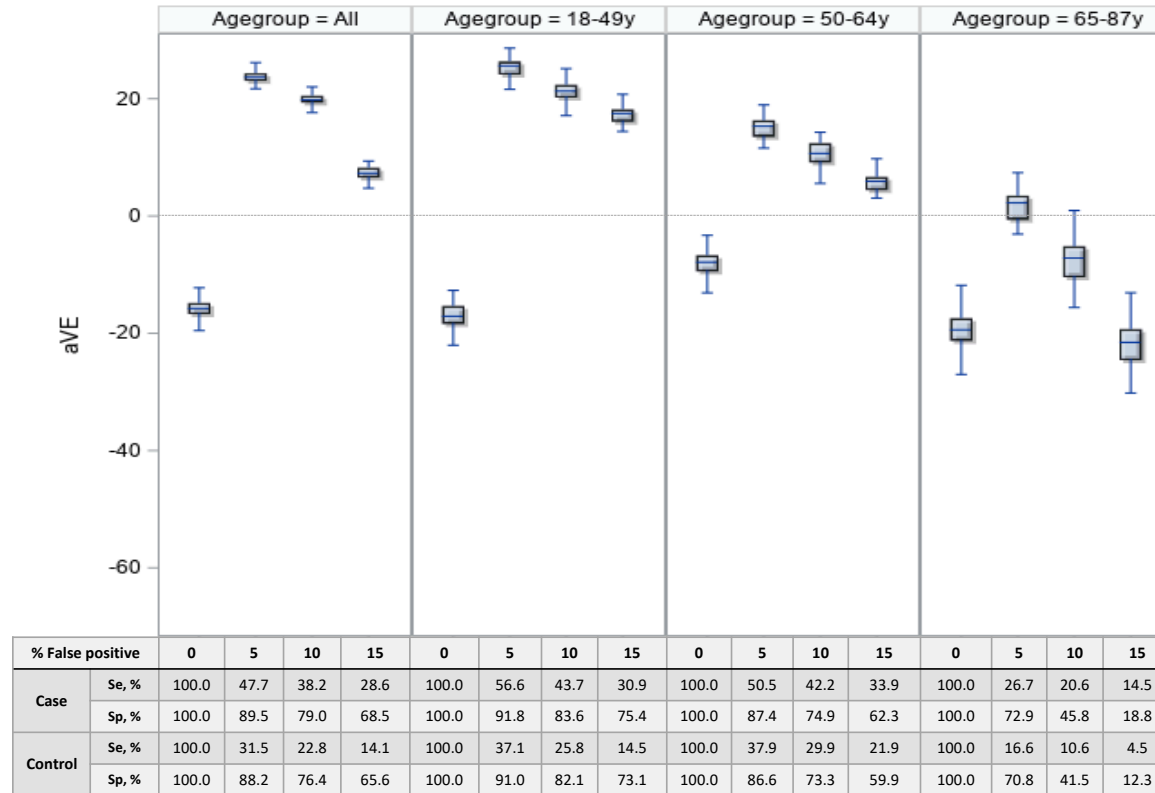
<sup>1</sup> Immune disorder referred to immunosuppressive conditions including as rheumatoid arthritis, immune system disorders or immunodeficiency, antineoplastic chemotherapy, HIV and/or organ transplants.

CCI, Charlson comorbidity Index; IQR, interquartile range; MA-ILI, medically attended influenza-like illness.

**Supplementary Figure 3. Median and Interquartile range of the adjusted vaccine effectiveness (aVE) obtained from the quantitative sensitivity analysis using different combination of sensitivity (Se) and specificity (Sp) values for influenza vaccination in children**



**Supplementary Figure 4. Distribution (median, interquartile range, minimum and maximum) of the adjusted vaccine effectiveness (aVE) obtained from the quantitative sensitivity analysis using different combination of sensitivity (Se) and specificity (Sp) values for influenza vaccination in adults**



**Supplementary Table 5. Adjusted vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness and estimates corrected for exposure misclassification compared to the CDC influenza surveillance data for the 2018-2019 influenza season**

Age group	aVE (99% CI)	Median aVE (IQR) obtained from the quantitative sensitivity analysis			2018-2019 U.S. CDC aVE (95% CI) against all influenza viruses <sup>131</sup>
		5%	10%	15%	
		false positive	false positive	false positive	
<b>3-8 years</b>	28.9% (26.2 to 31.5)	57.9 (57.4 to 58.2)	54.6% (54.0 to 55.1)	52.8% (52.3 to 53.2)	48% (37 to 58)*
<b>9-17 years</b>	13.5% (9.9 to 17.0)	-0.8% (-2.3 to 0.2)	-5.0% (-6.8 to -3.4)	-9.7% (-11.3 to -7.7)	7% (-20 to 28)
<b>18-49 years</b>	-16.8% (-22.3 to -11.5)	25.6% (24.1 to 26.4)	21.3% (20.2 to 22.4)	17.5% (16.1 to 18.2)	25% (10 to 37)
<b>50-64 years</b>	-8.5% (-13.8 to -3.4)	15.3% (13.5 to 16.3)	10.7% (9.1 to 12.4)	5.9% (4.4 to 6.7)	14% (-10 to 33)
<b>65-74 years</b>	-18.5% (-29.4 to -8.5)	2.2% (-0.7 to 3.5)	-7.2% (-10.4 to -5.2)	-21.5% (-24.6 to -19.3)	12% (-31 to 40)
<b>≥ 75 years</b>	-21.3% (-34.5 to -9.3)				

Note: The 2018-2019 U.S. CDC overall adjusted vaccine effectiveness against influenza-associated illness was 29% (95% CI, 21 to 35).

\* 2018-2019 U.S. CDC estimates included individuals 6 months to 8 years old.

Adjusted VE models were controlled for age, sex, race/ethnicity, smoking status (only ≥ 50 years), geographic regions, ≥ 12 primary care visits in the previous year, ≥ 1 hospitalization in the previous year (only ≥ 50 years), antecedent of medically attended influenza-like illness, antecedent of influenza vaccination, antecedent of pneumococcal vaccination (except 18-64 years and ≥75 years), extreme obesity (only 18-49 years and ≥75 years), immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorder (only 3-8years, 9-17 years and ≥75 years), pregnancy (only 18-49 years), presence of comorbidity (children only), Charlson Comorbidity Index (adults only), mobility problems (only ≥75 years), falls and fractures (only ≥65 years), anxiety and depression diagnosis (only ≥65 years).

For the 2018-2019 U.S. CDC aVE estimates, models were adjusted for study site, sex, age, race/ethnicity, self-reported general health status, interval from illness onset to study enrollment, and calendar time (biweekly interval).<sup>131</sup>

aVE; adjusted vaccine effectiveness, CDC; Centers for Disease Control and Prevention, CI; confidence interval, IQR; interquartile range, U.S.; United States, VE; vaccine effectiveness.



**Supplementary Table 6. Number of medically attended influenza-like illness and vaccine effectiveness estimates in the 2017-2018 influenza season by age groups**

Age Group	Vaccination coverage, n (%)	Vaccinated Cases, n (%)	Unvaccinated Cases, n (%)	VE (99% CI)	aVE (99% CI)	U.S. CDC vaccination coverage, % <sup>194</sup>	2017-2018 U.S. CDC aVE (95% CI) <sup>197</sup>
<b>3-8 years</b>	190,523 (40.5%)	12,284 (6.5%)	27,074 (9.7%)	35.5% (33.5 to 37.4)	46.6% (44.7 to 48.4)	57.8% <sup>+</sup>	32% (16 to 44) <sup>*</sup>
<b>9-17 years</b>	157,941 (34.0%)	7,295 (4.6%)	17,734 (5.8%)	21.0% (17.9 to 23.9)	34.5% (31.6 to 37.3)		
<b>18-49 years</b>	273,349 (21.4%)	6,421 (2.4%)	22,974 (2.3%)	-2.8% (-6.7 to 1.0%)	9.7% (5.8 to 13.4)	26.9%	33% (21 to 44)
<b>50-64 years</b>	426,671 (29.4%)	8,900 (2.1%)	19,198 (1.9%)	-11.7% (-15.6 to -7.9)	8.7% (4.9 to 12.2)	39.7%	30% (13 to 44)
<b>65-74 years</b>	131,863 (20.4%)	2,027 (1.5%)	6,356 (1.2%)	-25.0% (-33.7 to -16.8)	3.2% (-4.6 to 10.5)	59.6%	17% (-14 to 39)
<b>≥ 75 years</b>	106,653 (22.2%)	1,713 (1.6%)	4,173 (1.1%)	-44.7% (-56.1 to -34.0)	-10.5% (-20.8 to -1.0)		

<sup>+</sup> Influenza vaccination coverage in the United States in children during the 2017-2018 season; 6 months to 4 years old (67.7%), 5 to 12 years old (59.5%) and 13 to 17 years old (47.3%).<sup>194</sup>

<sup>\*</sup> 2017-2018 U.S. CDC estimates included individuals 5 to 17 years old. For individuals 6 months to 4 years, aVE (95% CI) was 68% (55 to 77).<sup>197</sup>

Adjusted VE models were controlled for age, sex, race/ethnicity, geographic regions, ≥ 12 primary care visits in the previous year, ≥ 1 hospitalization in the previous year (only ≥ 50 years), antecedent of medically attended influenza-like illness, antecedent of influenza vaccination, antecedent of pneumococcal vaccination (except 18-64 years and ≥75 years), extreme obesity (only 18-49 years and ≥75 years), immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorder (only 3-8 years, 9-17 years and ≥75 years), presence of comorbidity (children only), Charlson Comorbidity Index (adults only), mobility problems (only ≥75 years), falls and fractures (only ≥65 years), anxiety and depression diagnosis (only ≥65 years).

2017-2018 U.S. CDC adjusted VE models were controlled for network site, calendar time (in bi-week increments), participant age and high-risk status (Taken from Supplemental Table 5).<sup>197</sup>

aVE; adjusted vaccine effectiveness, CI; confidence interval, VE; vaccine effectiveness.





## **Chapitre 6 – Impact de la vaccination répétée sur l’efficacité de terrain du vaccin antigrippal de 2018-2019**

Article 4 soumis pour publication à BMJ le 27 janvier 2023.

## Article 4

# The impact of repeated vaccination on vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness

Pamela Doyon-Plourde, B.Sc. Ph.D. candidate<sup>1,2</sup>

Élise Fortin, Ph.D. <sup>1,3</sup>

Matthew Tunis, Ph.D. <sup>4</sup>

Caroline Quach, MD, M.Sc., FRCPC<sup>1,2,5,6</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Infectious Diseases, and Immunology, Faculty of Medicine, University of Montreal

<sup>2</sup>Research Institute – CHU Sainte Justine

<sup>3</sup>Institut national de santé publique du Québec

<sup>4</sup> Public health Agency of Canada, Ottawa, ON

<sup>5</sup> Clinical Department of Laboratory Medicine, CHU Sainte-Justine

<sup>6</sup> Infection Prevention & Control, CHU Sainte-Justine

Corresponding author

Caroline Quach, MD MSc FRCPC FSHEA,

Professor, Dept. of Microbiology, Infectious Diseases & Immunology, University of Montreal

Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine

3175 ch. Côte-Sainte-Catherine

Montréal, Québec, Canada

H3T 1C5

Tel 514-345-4931, 7430

Fax 514-345-2358

Email : [c.quach@umontreal.ca](mailto:c.quach@umontreal.ca)

**Word count:** 3,300

## Abstract

**Background:** Annual influenza vaccination is recommended for all individuals 6 months and older in the United States. However, some studies have reported interference effects of repeated vaccination on current season influenza vaccine effectiveness (VE). This study aimed to evaluate the impact of repeated vaccination and previous infections on VE against medically attended influenza-like illness (MA-ILI) in individuals less than 65 years of age.

**Methods:** This retrospective cohort was conducted over the 2016-2017, 2017-2018 and 2018-2019 influenza seasons in the United States in primary care or hospital settings (i.e., emergency department visits and inpatients). All individuals < 65 years of age with at least six relevant records per year in their primary care electronic medical record between 2015 and 2018 were included. Individuals were considered protected 14 days after receiving an influenza vaccine. Vaccination history was categorized by prior years vaccination status (i.e., first vaccination since the 2015-2016 influenza season, two, three or four consecutive vaccinations and non-consecutive vaccinations). Individuals that were unvaccinated during the study period were the reference category. The outcome was the first occurrence of MA-ILI defined by clinical diagnostic codes (J09, J10 and J11) during the influenza seasons. Adjusted odds ratios (aORs) were derived from multivariate logistic regression and adjusted vaccine effectiveness (aVEs) were calculated using  $100 \times (1 - \text{aORs})$ . The 2018-2019 VE against MA-ILI was estimated by prior years vaccination status and prior years' history of MA-ILI.

**Results:** The study cohort included 434,000 individuals of which 70.3% were considered vaccinated during the 2018-2019 influenza season. In children, most estimates indicated statistically significant protection with vaccination, irrespective of vaccination history. Observed VE decreased as the number of previous influenza vaccination increased but differences were not statistically significant. The pattern was similar in adults but VEs were lower, and the majority were not statistically significant, irrespective of prior vaccination. In general, higher VEs were observed in those that previously experienced a MA-ILI.

**Conclusions:** Results suggested that repeated vaccination could attenuate VE; however, current season vaccination provided protection against future MA-ILI regardless of vaccination history,

especially in children. Previous MA-ILI seems to mitigate the negative effect of prior vaccination on VE likely via infection-induced immunity.

**Abstract word count:** 335

## Introduction

### Background/rationale:

Every year, influenza epidemics generate an important burden with approximately 3-5 million cases of severe illness and about 290,000-650,000 deaths worldwide.<sup>15</sup> The United States (U.S.) Centers for Disease Control and Prevention thus recommend annual influenza vaccination for all individuals 6 months and older.<sup>38</sup> Annual vaccination is necessary because of continual antigenic changes of influenza viruses; hence, vaccine compositions are regularly updated. Consequently, vaccine effectiveness (VE) varies between seasons requiring ongoing measurement to assess the impact of seasonal influenza vaccination programs over time.

Despite the benefits of yearly vaccination, it has long been recognized that immunologic response to influenza infection and vaccination may be altered by previous exposure.<sup>198</sup> The cellular and molecular mechanisms underlying the variable effects of prior vaccination and pre-existing immunity are not fully understood but three theories have generally been accepted. The concept of Original Antigenic Sin introduced in 1960 suggests that the first infection would condition lifelong immunity toward imprinting antigens.<sup>114</sup> Later the infection block hypothesis was proposed after a 1974 British boarding school outbreak revealed that natural infection induces greater immunity than vaccination; hence, vaccination in a given season may block infection-induced immunity leading to higher risk of subsequent infection in previously vaccinated individuals.<sup>199 200</sup> The antigenic distance hypothesis postulates that when successive vaccine strains are antigenically similar, existing antibodies or memory B cells can clear the vaccine antigen; as a result, negative interference attenuates VE when the vaccine and epidemic strains differ.<sup>116</sup> Conversely, positive interference could enhance VE if the successive vaccines and epidemic strains are similar.<sup>116</sup> However, VE of first-time vaccinees would only depend on the antigenic distance between the current vaccine and epidemic strains.<sup>116</sup>

In the last decade, systematic reviews and meta-analyses have evaluated the effect of prior vaccination on current VE.<sup>111 113 201</sup> Ramsay and colleagues observed lower VE against A(H3N2) and B in those vaccinated in both current and prior seasons compared to those vaccinated in the current season only.<sup>113</sup> Bartoszko and colleagues did not find a reduction in VE

between those who were vaccinated in two consecutive years and those who were only vaccinated in the current season.<sup>201</sup> Belongia and colleagues found that current and prior season vaccination was associated with increased protection against influenza infection compared to no vaccination in either season, particularly against A(H1N1) and influenza B viruses.<sup>111</sup> Conversely, their pooled estimate against A(H3N2) decreased with repeated vaccination over two seasons but the results were not statistically significant. Very few studies consider how prior influenza infection and vaccination over multiple seasons affect the protection afforded by current influenza vaccines.

## **Objective**

The primary objective of the study was to evaluate the impact of repeated influenza vaccination over multiple seasons on the 2018-2019 VE of standard egg-based vaccines against medically attended influenza-like illness (MA-ILI) in first time vaccinees and individuals repeatedly vaccinated between the 2015-2016 and 2018-2019 influenza seasons compared to unvaccinated individuals during the study period, in a cohort of frequent healthcare users. The secondary objectives were to evaluate the impact of influenza vaccination over one prior season on VE against MA-ILI and determine how previous MA-ILI affects the protection afforded by current influenza vaccines in the context of repeated vaccination over one prior season and multiple influenza seasons.

## **Methods**

### **Study design**

This retrospective cohort study was conducted over the 2016-2017, 2017-2018 and 2018-2019 influenza seasons in the United States.

### **Data sources**

Data were derived from de-identified electronic medical records (EMR), supplemented with pharmacy and medical claims, which were previously described.<sup>178 184</sup> The study was approved by the ethics committee of Université de Montréal (#CERSES-19-104-D).

## **Eligibility criteria**

The study population included all individuals < 65 years of age who had at least 6 relevant records per year in their primary care EMR from 2015 to 2018. A relevant record was defined as a transcript with at least one recorded vital sign (e.g., weight, height, BMI, blood pressure, pulse, or respiration rate) in the EMR. Restricting the inclusion to frequent healthcare users aimed to reduce biases due to health-seeking behaviour as well as misclassification of the exposure and outcome variables.<sup>184</sup> As our objective was to evaluate VE of standard egg-based vaccines, patients who received an adjuvanted, cell-based, recombinant or high-dose influenza vaccine during the 2018-2019 season were excluded. Individuals that experienced the outcome of interest within 14 days of vaccine administration were excluded. Additionally, as adjuvanted and high-dose influenza vaccines are indicated for 65 years and older these individuals were excluded from the analyses.

## **Exposure ascertainment**

Immunization status was derived from EMR, medical or pharmacy claims data (Supplementary Table 1). Individuals were considered protected 14 days after vaccine administration to allow for the development of a specific immune response to influenza vaccines. Individuals without an immunization record in their EMR, medical or pharmacy claims for a given influenza season were considered unvaccinated.

History of influenza vaccination over multiple seasons was categorized as: first vaccination since the 2015-2016 influenza season (i.e., vaccinated in 2018-2019 only), two consecutive vaccinations (i.e., vaccinated in 2018-2019 and 2017-2018 only); three consecutive vaccinations (i.e., vaccinated in 2018-2019, 2017-2018 and 2016-2017 only); and four consecutive vaccinations (i.e., vaccinated in 2018-2019, 2017-2018, 2016-2017 and 2015-2016). Other categories included those that received non-consecutive vaccination between 2015-2016 and 2018-2019. Individuals

that did not receive a seasonal influenza vaccine between the 2015-2016 and 2018-2019 influenza seasons were defined as unvaccinated during the study period.

### **Outcome ascertainment**

The outcome of interest was the occurrence of MA-ILI during the influenza seasons, in primary care or hospital settings (i.e., emergency department visits and inpatients), defined by diagnostic codes specific to influenza (J09, J10 and J11) (Supplementary Table 2).<sup>70 71</sup> The incidence date was the first medical encounter that met the case definition during the influenza seasons (Supplementary Table 3).

### **Covariates**

Covariates were age, sex, race and ethnicity, smoking status, U.S. geographic regions, number of primary care visits and hospitalizations in the past 12 months, history of pneumococcal vaccination, MA-ILI in the previous three seasons, extreme obesity (BMI > 40), immune disorders (i.e., rheumatoid arthritis, immune system disorders or immunodeficiency, antineoplastic chemotherapy, HIV and/or organ transplants), neurologic/neurodevelopment disorder and health status measured using Charlson Comorbidity Index in adults and presence of any comorbidity included in the Charlson Comorbidity Index, except dementia, in children.<sup>185</sup> Variables with missing values in the EMR were classified as 'not reported' or 'unknown' and categorized as 'other/not reported' in statistical analyses.

### **Statistical methods**

Adjusted odds ratio (aORs) and 99% confidence intervals (CI) were derived from multivariate logistic regression models including potential confounders identified *a priori*. Adjusted VE (aVE) was calculated as  $100 \times (1 - aOR)$ . First to evaluate the impact of repeated vaccination over multiple seasons, the 2018-2019 aVE was estimated by history of influenza



vaccination using those that were unvaccinated during the study period as the reference category. Second to evaluate the impact of influenza vaccination in the prior season, aVE in those vaccinated in current season only, in prior season only and in both current and prior seasons were compared to those unvaccinated in neither the current nor prior seasons. The second analysis was repeated for each influenza season included in the study period (i.e., 2016-2017, 2017-2018 and 2018-2019 influenza seasons). To evaluate the effect of pre-existing natural immunity on aVE, all analyses were also stratified by history of MA-ILI in previous seasons. All analyses were conducted by age group ( $\leq 8$  years, 9-17 years, 18-49 years and 50-64 years).

Sensitivity analyses were conducted to evaluate the robustness of aVE estimates. First, analysis was limited to individuals with evidence of a follow-up until the end of the 2018-2019 season or until the event (i.e. MA-ILI during the study period or a medical encounter after the study period) to evaluate the impact of potential losses to follow up on estimated aVEs. Then, bias due to residual confounding was estimated by measuring aORs against MA-ILI during the nonepidemic period (from 09-01-2018 to 09-29-2018). Since the influenza virus is a necessary cause to the infection, a statistically significant association would suggest that residual confounding may affect results due to different underlying characteristics between the exposure groups. All analyses were conducted using SAS version 9.4 (Cary, NC).

## **Results**

The study cohort included 434,000 individuals, of which 70.3% were considered vaccinated in the 2018-2019 influenza season (Supplementary Figure 1). Study population characteristics by prior influenza vaccination status are shown in Table 8. The median age of the population was 46 years (interquartile range (IQR), 13-58), 59.2% were female and the majority (62.7%) was white. Individuals that received non-consecutive vaccinations and those that were unvaccinated during the study period were more likely to be smokers and had relatively fewer primary care visits in the past 12 months. Individuals considered as unvaccinated during the study period were less likely to have had a pneumococcal vaccination and a MA-ILI in the previous three years. Children who were not vaccinated during the study period were more likely to have a comorbidity than

children with a history of influenza vaccination. However, health status was relatively similar between the exposure groups in adults.

Tableau 8. – Population characteristics by history of influenza vaccination during the study period

	First time vaccinee n = 34,091 (7.9%)	Two consecutive vaccinations n = 27,413 (6.3%)	Three consecutive vaccinations n = 38,643 (8.9%)	Four consecutive vaccinations n = 136,132 (31.4%)	Non-consecutive vaccination n = 118,432 (27.3%)	Unvaccinated N = 79,289 (18.3%)	Total N = 434,000 (100.0%)
<b>Median age (IQR), years</b>	44 (16-56)	47 (16-58)	45 (9-58)	41 (8-58)	47 (15-58)	50 (37-58)	46 (13-58)
<b>Age group, n (%)</b>							
<b>3 to 8 y.o.</b>	5,165 (15.2%)	3,820 (13.9%)	9,028 (23.4%)	35,367 (26.0%)	20,485 (17.3%)	4,588 (5.8%)	78,453 (18.1%)
<b>9 to 17 y.o.</b>	4,008 (11.8%)	3,357 (12.3%)	4,337 (11.2%)	21,617 (15.9%)	11,915 (10.1%)	3,579 (4.5%)	48,813 (11.3%)
<b>18 to 49 y.o.</b>	11,114 (32.6%)	7,826 (28.6%)	8,536 (22.1%)	22,292 (16.4%)	32,304 (27.3%)	31,250 (39.4%)	113,322 (26.1%)
<b>50 to 64 y.o.</b>	13,804 (40.5%)	12,409 (45.3%)	16,742 (43.3%)	56,856 (41.8%)	53,728 (45.4%)	39,870 (50.3%)	193,409 (44.6%)
<b>Female sex, n (%)</b>	20,993 (61.6%)	16,360 (59.7%)	22,275 (57.7%)	75,977 (55.8%)	72,695 (61.4%)	48,700 (61.4%)	257,000 (59.2%)
<b>Race/ethnicity, n (%)</b>							
<b>Hispanic</b>	3,618 (10.6%)	2,910 (10.6%)	3,940 (10.2%)	12,278 (9.0%)	13,124 (11.1%)	7,337 (9.3%)	43,207 (10.0%)
<b>White</b>	21,390 (62.7%)	17,301 (63.1%)	24,557 (63.6%)	91,551 (67.3%)	73,034 (61.7%)	44,395 (56.0%)	272,228 (62.7%)
<b>Black</b>	3,018 (8.9%)	2,542 (9.3%)	3,186 (8.2%)	9,912 (7.3%)	11,455 (9.7%)	8,901 (11.2%)	39,014 (9.0%)
<b>Asian</b>	176 (0.5%)	194 (0.7%)	339 (0.9%)	1,462 (1.1%)	1,042 (0.9%)	704 (0.9%)	3,917 (0.9%)
<b>Other/not reported</b>	5,889 (17.3%)	4,466 (16.3%)	6,621 (17.1%)	20,929 (15.4%)	19,777 (16.7%)	17,952 (22.6%)	75,634 (17.4%)
<b>Smokers, n (%)</b>	1,567 (4.6%)	1,204 (4.4%)	1,263 (3.3%)	3,439 (2.5%)	7,400 (6.3%)	13,130 (16.6%)	28,003 (6.5%)
<b>U.S. geographic region, n (%)</b>							
<b>Midwest</b>	8,544 (25.1%)	6,842 (25.0%)	9,570 (24.8%)	33,799 (24.8%)	25,884 (21.9%)	14,772 (18.6%)	99,411 (22.9%)
<b>Northeast</b>	5,474 (16.1%)	4,576 (16.7%)	6,669 (17.3%)	27,940 (20.5%)	19,524 (16.5%)	12,050 (15.2%)	76,233 (17.6%)
<b>South</b>	13,845 (40.6%)	10,937 (39.9%)	15,827 (41.0%)	52,953 (38.9%)	50,307 (42.5%)	35,411 (44.7%)	179,280 (41.3%)
<b>West</b>	5,883 (17.3%)	4,823 (17.6%)	6,343 (16.4%)	20,904 (15.4%)	20,969 (17.7%)	13,413 (16.9%)	72,335 (16.7%)
<b>Other/not reported</b>	345 (1.0%)	235 (0.9%)	234 (0.6%)	536 (0.4%)	1,748 (1.5%)	3,643 (4.6%)	6,741 (1.6%)
<b>Primary care visits*, median (IQR)</b>	12 (8-18)	12 (9-20)	12 (9-20)	12 (9-19)	11 (8-16)	10 (8-13)	12 (8-17)
<b>≥ 1 hospitalization*, n (%)</b>	5,486 (16.1%)	4,598 (16.8%)	5,937 (15.4%)	18,883 (13.9%)	21,753 (18.4%)	14,717 (18.6%)	71,374 (16.5%)
<b>Previously had MA-ILI<sup>1</sup>, n (%)</b>	4,849 (14.2%)	3,110 (11.3%)	4,314 (11.2%)	14,597 (10.7%)	12,457 (10.5%)	5,315 (6.7%)	44,642 (10.3%)
<b>Pneumococcal vaccine<sup>2</sup>, n (%)</b>	3,616 (10.6%)	4,330 (15.8%)	11,207 (29.0%)	34,571 (25.4%)	25,173 (21.3%)	4,708 (5.9%)	83,605 (19.3%)
<b>Extreme obesity, n (%)</b>	1,481 (4.3%)	1,369 (5.0%)	1,856 (4.8%)	6,005 (4.4%)	6,701 (5.7%)	4,146 (5.2%)	21,558 (5.0%)
<b>Immune disorders<sup>3</sup>, (%)</b>	5,742 (16.8%)	4,864 (17.7%)	6,916 (17.9%)	23,130 (17.0%)	23,487 (19.8%)	13,992 (17.7%)	78,131 (18.0%)
<b>Neurologic/neurodev. disorder, n (%)</b>	2,978 (8.7%)	2,563 (9.4%)	3,715 (9.6%)	12,176 (8.9%)	14,395 (12.2%)	10,530 (13.4%)	46,457 (10.7%)
<b>Presence of comorbidity in children, n (%)</b>	2,375 (25.9%)	1,943 (27.1%)	2,948 (22.1%)	13,777 (24.2%)	9,380 (29.0%)	3,043 (37.3%)	33,466 (26.3%)
<b>CCI score in adults, n (%)</b>							
<b>0</b>	15,582 (62.5%)	12,025 (59.4%)	14,111 (55.8%)	43,288 (54.7%)	45,160 (52.5%)	43,122 (60.6%)	173,288 (56.5%)
<b>1</b>	6,311 (25.3%)	5,358 (26.5%)	6,878 (27.2%)	22,324 (28.2%)	24,389 (28.4%)	16,855 (23.7%)	82,115 (26.8%)
<b>≥2</b>	3,025 (12.1%)	2,852 (14.1%)	4,289 (17.0%)	13,536 (17.1%)	16,483 (19.2%)	11,143 (15.7%)	51,328 (16.7%)

Missing data: 3 (<0.001%) individuals had missing data on age (two consecutive vaccinations (n=1; 0.004%) and never vaccinated (n=2; 0.003%)) and 84 (0.019%) had missing data on sex (first time vaccinee (n=9; 0.026%), two consecutive vaccinations (n=4; 0.015%), three consecutive vaccinations (n=6; 0.016%), four consecutive vaccinations (n=17; 0.012%), non-consecutive vaccination (n=29; 0.024%) and never vaccinated (n=19; 0.024%)).

\* Number of primary care visits were assessed between 2017-10-01 and 2018-09-30 corresponding to 12 months before the beginning of the 2018-2019 influenza season.

<sup>1</sup> Previously had influenza is defined as having at least one medically attended influenza-like illness over the previous three seasons (2015-2016, 2016-2017 and 2017-2018).

<sup>2</sup> Pneumococcal vaccination was assessed from 2015-07-18 to 2018-08-31.

<sup>3</sup> Immune disorders referred to immunosuppressive conditions including as rheumatoid arthritis, immune system disorders or immunodeficiency, antineoplastic chemotherapy, HIV and/or organ transplants.

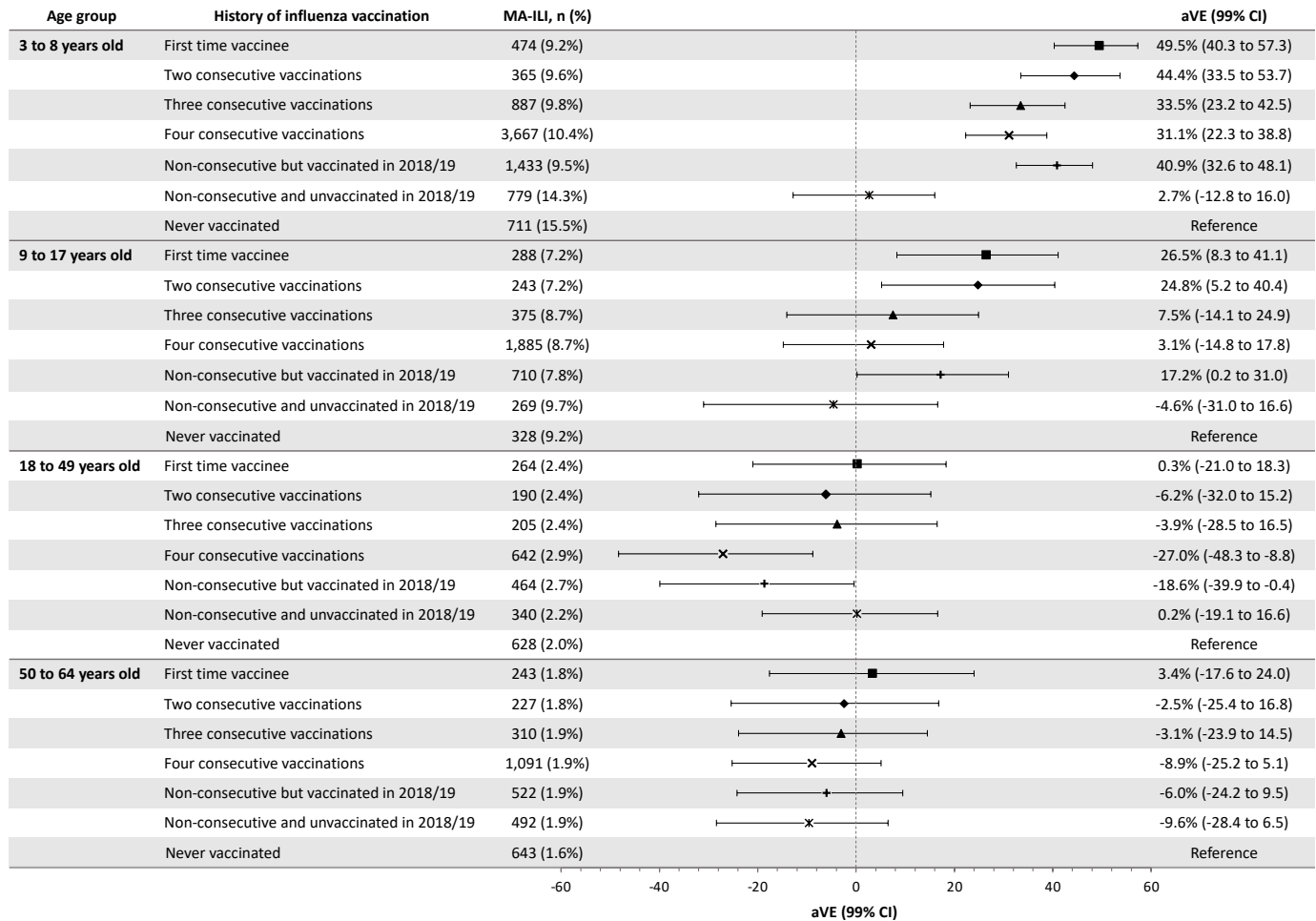
CCI, Charlson comorbidity index; IQR, interquartile range; MA-ILI, medically attended influenza-like illness; y.o. years old.

***The impact of repeated influenza vaccination over multiple seasons (i.e., between 2015-2016 and 2017-2018) on the 2018-2019 vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness***

Vaccine effectiveness estimates against MA-ILI during the 2018-2019 influenza season by influenza vaccination status in prior years are shown in Figure 15. In children, the majority of aVE estimates indicate statistically significant protection associated with current season vaccination irrespective of vaccination history. Observed aVE decreased as the number of previous influenza vaccination increased but CIs were large and overlapped, suggesting that estimates might not be statistically different. The pattern was similar in adults but aVEs were lower and most estimates were not statistically significant, irrespective of prior vaccination. In most age groups, the lowest aVEs were observed in those that did not receive the current season vaccines, except in individuals 18 to 49 years of age.

Vaccine effectiveness against MA-ILI stratified by history of MA-ILI in the previous three influenza seasons are shown in Table 9 and supplementary Figures 3 and 4. Higher aVEs were observed in those that previously experienced a MA-ILI; except for children 3 to 8 years that received three and four consecutive vaccinations. Again, the lowest aVEs in children are found in those that did not receive the current season influenza vaccine. In adults, only those that previously experienced a MA-ILI had positive aVEs. In general, observed aVE decreased as the number of previous influenza vaccination increased, especially in children.

Figure 15. – Vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness during the 2018-2019 influenza season by history of influenza vaccination between 2015-2016 and 2017-2018



Models were adjusted for age, sex, race/ethnicity, U.S. geographic regions,  $\geq 1$  hospitalization in the previous year, number of primary care visits in the past 12 months, pneumococcal vaccination, extreme obesity, immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorders, presence of comorbidity (children only), Charlson Comorbidity Index (adults only), history of medically attended influenza-like illness, and smoking status (adults only).

aVE; adjusted vaccine effectiveness, CI; confidence interval, MA-ILI; medically attended influenza-like illness.

Tableau 9. – Vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness during the 2018-2019 influenza season by history of influenza vaccination and history of medically attended influenza-like illness during the study period

Age group	History of influenza vaccination	Previously had MA-ILI		No previous MA-ILI	
		MA-ILI, n (%)	aVE (99% CI)	MA-ILI, n (%)	aVE (99% CI)
3 to 8 years old	First time vaccinee	224 (12.8%)	50.0% (35.4 to 61.3)	250 (7.3%)	48.3% (35.5 to 58.6)
	Two consecutive vaccinations	131 (12.4%)	52.6% (36.3 to 65.0)	234 (8.5%)	38.7% (23.2 to 51.2)
	Three consecutive vaccinations	334 (17.9%)	22.0% (1.2 to 38.4)	553 (7.7%)	38.8% (26.5 to 49.0)
	Four consecutive vaccinations	1,170 (18.3%)	23.0% (6.2 to 36.5)	2,497 (8.6%)	34.4% (23.6 to 43.5)
	Non-consecutive but vaccinated in 2018/19	534 (14.2%)	41.8% (28.0 to 52.9)	899 (8.0%)	40.4% (29.5 to 49.5)
	Non-consecutive and unvaccinated in 2018/19	272 (18.9%)	14.4% (-9.2 to 32.9)*	507 (12.6%)	-4.1% (-25.3 to 13.5)*
9 to 17 years old	First time vaccinee	116 (11.7%)	39.0% (11.9 to 57.9)	172 (5.7%)	20.0% (-5.6 to 39.5)
	Two consecutive vaccinations	87 (12.3%)	36.1% (5.0 to 57.3)	156 (5.9%)	19.1% (-7.7 to 39.4)
	Three consecutive vaccinations	107 (13.5%)	30.2% (-2.0 to 52.4)	268 (7.6%)	-5.0% (-35.3 to 18.4)
	Four consecutive vaccinations	505 (14.6%)	23.3% (-3.6 to 42.6)	1,380 (7.6%)	-7.9% (-33.0 to 11.8)
	Non-consecutive but vaccinated in 2018/19	235 (13.2%)	31.0% (4.4 to 49.8)	475 (6.5%)	10.0% (-13.3 to 28.1)
	Non-consecutive and unvaccinated in 2018/19	78 (15.6%)	17.0% (-24.9 to 45.3)	191 (8.4%)	-16.2% (-52.6 to 11.5)
18 to 49 years old	First time vaccinee	67 (6.3%)	36.7% (6.2 to 58.0)	197 (2.0%)	-12.5% (-40.5 to 10.4)
	Two consecutive vaccinations	45 (7.7%)	22.4% (-22.1 to 52.2)	145 (2.0%)	-14.4% (-46.4 to 11.5)
	Three consecutive vaccinations	36 (5.7%)	<b>45.1% (10.9 to 67.6)</b>	169 (2.1%)	<b>-20.7% (-52.7 to 5.4)</b>
	Four consecutive vaccinations	149 (9.5%)	5.1% (-32.2 to 31.9)	493 (2.4%)	-36.0% (-62.2 to -14.0)
	Non-consecutive but vaccinated in 2018/19	87 (6.9%)	<b>32.3% (2.0 to 53.7)</b>	377 (2.4%)	<b>-35.8% (-63.5 to -12.7)</b>
	Non-consecutive and unvaccinated in 2018/19	57 (6.7%)	34.7% (2.0 to 57.7)	283 (2.0%)	-10.5% (-34.5 to 9.5)
50 to 64 years old	First time vaccinee	65 (6.3%)	13.6% (-31.1 to 43.7)	178 (1.4%)	2.2% (-22.3 to 22.4)
	Two consecutive vaccinations	40 (5.3%)	29.3% (-14.4 to 57.7)	187 (1.6%)	-10.6% (-38.0 to 12.0)
	Three consecutive vaccinations	68 (6.6%)	10.4% (-35.9 to 41.6)	242 (1.5%)	-5.5% (-29.5 to 14.4)
	Four consecutive vaccinations	221 (7.0%)	5.6% (-31.5 to 31.7)	870 (1.6%)	-11.7% (-30.2 to 4.0)
	Non-consecutive but vaccinated in 2018/19	105 (6.4%)	14.4% (-24.1 to 41.0)	417 (1.6%)	-10.7% (-31.8 to 7.2)
	Non-consecutive and unvaccinated in 2018/19	110 (9.0%)	-29.8% (-87.1 to 10.0)	382 (1.5%)	-5.2% (-25.5 to 11.9)

Models were adjusted for age, sex, race/ethnicity, U.S. geographic regions, ≥1 hospitalization in the previous year, number of primary care visits in the past 12 months, pneumococcal vaccination, extreme obesity, immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorders, presence of comorbidity (children only), Charlson Comorbidity Index (adults only), and smoking status (adults only).

aVE; adjusted vaccine effectiveness, CI; confidence interval, MA-ILI; medically attended influenza-like illness.

Vaccine effectiveness in bold numbers indicate statistically significant difference between those that previously had a MA-ILI and those that did not had a previous MA-ILI.

\* Indicate vaccine effectiveness estimates where differences within levels of exposure are statistically significant compared to first time vaccinee.

***Impact of prior season vaccination on vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness in the 2016-2017, 2017-2018 and 2018-2019 seasons***

Vaccine effectiveness against MA-ILI by prior season vaccination and history of MA-ILI are shown in Table 10-11 and Supplementary Figures 5-10. When analyses were restricted to prior and current season vaccination only, results were similar to those of previous vaccination over multiple seasons where aVE decreased with repeated vaccination; except for children 8 years and younger in the 2016-2017 influenza season. In this age group ( $\leq 8$  years of age), higher aVE was observed in those that received the current and prior vaccines compared to those vaccinated in the current season only during the 2016-2017 influenza season (non-statistically significant difference). Again, higher aVEs were observed in those that previously experienced a MA-ILI (non-statistically significant differences) particularly in adults. Although, aVE decreased with repeated vaccination in most seasons, history of MA-ILI was not associated with higher aVE in children 8 years and younger.

Tableau 10. – Vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness by prior season vaccination, influenza season 2016-2017 to 2018-2019

Age group	Current vaccination only		Prior vaccination only		Current and prior vaccination	
	MA-ILI, n (%)	aVE (99%CI)	MA-ILI, n (%)	aVE (99%CI)	MA-ILI, n (%)	aVE (99%CI)
<b>2018-2019 influenza season</b>						
<b>8 years and younger</b>	1,463 (9.4%)	45.2% (38.6 to 51.1)	359 (13.3%)	11.8% (-4.4 to 25.8)*	5,363 (10.2%)	34.5% (27.9 to 40.5)
<b>9 to 17 years old</b>	770 (7.7%)	21.5% (7.5 to 33.3)	139 (9.1%)	5.3% (-22.9 to 27.7)	2,731 (8.4%)	11.2% (-2.5 to 22.8)
<b>18 to 49 years old</b>	582 (2.6%)	-8.3% (-25.5 to 6.7)	181 (2.2%)	2.2% (-21.1 to 21.7)	1,183 (2.7%)	-17.4% (-33.5 to -3.3)
<b>50 to 64 years old</b>	596 (1.9%)	-2.9% (-18.7 to 10.9)	299 (2.0%)	-12.0% (-33.5 to 6.5)	1,797 (1.9%)	-4.7% (-17.7 to 6.7)
<b>2017-2018 influenza season</b>						
<b>8 years and younger</b>	986 (9.9%)	56.7% (52.1 to 61.0)	1,620 (16.6%)	15.0% (7.1 to 22.3)*	4,929 (10.0%)	52.7% (49.5 to 55.8)
<b>9 to 17 years old</b>	416 (6.5%)	48.8% (40.2 to 56.3)	482 (10.5%)	12.8% (-1.4 to 25.1)*	1,852 (7.8%)	36.7% (29.6 to 43.1)
<b>18 to 49 years old</b>	531 (3.0%)	23.9% (13.4 to 33.3)	527 (4.1%)	-2.8% (-17.0 to 10.0)*	1,222 (3.4%)	12.9% (3.7 to 21.2)
<b>50 to 64 years old</b>	728 (2.7%)	18.7% (8.8 to 27.6)	664 (3.4%)	-1.6% (-14.4 to 10.0)*	2,374 (3.0%)	9.0% (0.8 to 16.4)
<b>2016-2017 influenza season</b>						
<b>8 years and younger</b>	991 (7.5%)	44.3% (38.0 to 50.0)	1,093 (10.0%)	19.0% (10.2 to 26.9)*	2,904 (5.9%)	54.0% (50.1 to 57.5)
<b>9 to 17 years old</b>	262 (5.0%)	45.7% (34.4 to 55.2)	336 (6.8%)	21.6% (6.8 to 34.3)*	1,027 (5.3%)	41.6% (33.6 to 48.6)
<b>18 to 49 years old</b>	327 (1.8%)	7.2% (-9.3 to 21.6)	286 (2.0%)	-3.8% (-23.2 to 13.1)	593 (1.8%)	7.1% (-6.4 to 19.1)
<b>50 to 64 years old</b>	375 (1.4%)	16.1% (1.8 to 28.6)	292 (1.5%)	6.5% (-11.1 to 21.6)	1,026 (1.5%)	9.4% (-2.3 to 19.7)

Models were adjusted for age, sex, race/ethnicity, U.S. geographic regions,  $\geq 1$  hospitalization in the previous year, number of primary care visits in the past 12 months, pneumococcal vaccination, extreme obesity, immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorders, presence of comorbidity (children only), Charlson Comorbidity Index (adults only), and smoking status (adults only). aVE; adjusted vaccine effectiveness, CI; confidence interval, MA-ILI; medically attended influenza-like illness.

\* Indicate vaccine effectiveness estimates where differences within levels of exposure are statistically significant compared to current vaccination only



Tableau 11. – Vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness by prior season influenza vaccination and history of medically attended influenza-like illness, influenza season 2016-2017 to 2018-2019

Age group	Previously had MA-ILI	Current season only		Prior season only		Both current and prior season	
		MA-ILI, n (%)	aVE (99% CI)	MA-ILI, n (%)	aVE (99% CI)	MA-ILI, n (%)	aVE (99% CI)
<b>2018-2019 influenza season</b>							
8 years and younger	Yes	609 (13.8%)	38.9% (26.4 to 49.2)	142 (21.2%)	-7.3% (-41.8 to 19.5)*	1,784 (17.1%)	21.5% (7.5 to 33.2)
	No	854 (7.6%)	48.3% (40.4 to 55.2)	217 (10.7%)	21.1% (2.6 to 36.5)*	3,579 (8.5%)	40.8% (33.2 to 47.3)
9 to 17 years old	Yes	279 (12.8%)	33.0% (10.8 to 49.5)	36 (13.4%)	30.8% (-13.9 to 59.6)	771 (13.9%)	27.5% (6.2 to 43.5)
	No	491 (6.3%)	15.9% (-3.0 to 31.1)	103 (8.2%)	-7.7% (-46.0 to 21.6)	1,960 (7.3%)	2.9% (-15.7 to 18.1)
18 to 49 years old	Yes	131 (6.7%)	<b>27.8% (0.7 to 47.7)</b>	31 (7.0%)	27.6% (-19.7 to 58.5)	253 (8.0%)	14.7% (-13.2 to 35.5)
	No	451 (2.2%)	<b>-19.9% (-41.6 to -1.4)</b>	150 (1.9%)	-5.0% (-32.7 to 17.8)	930 (2.3%)	-26.1% (-45.8 to -9.3)
50 to 64 years old	Yes	139 (6.5%)	16.0% (-15.7 to 39.1)	69 (9.6%)	-31.8% (-94.6 to 12.2)	360 (6.6%)	15.4% (-11.7 to 35.4)
	No	457 (1.6%)	-7.2% (-25.7 to 8.8)	230 (1.6%)	-7.5% (-30.9 to 12.3)	1,437 (1.6%)	-9.1% (-24.2 to 4.1)
<b>2017-2018 influenza season</b>							
8 years and younger	Yes	275 (16.7%)	51.6% (40.5 to 60.8)	320 (28.6%)	0.1% (-23.1 to 19.1)*	914 (19.0%)	44.3% (35.0 to 52.3)
	No	711 (8.6%)	58.0% (52.7 to 62.7)	1,300 (15.0%)	18.3% (9.8 to 26.0)*	4,015 (9.1%)	54.3% (50.7 to 57.5)
9 to 17 years old	Yes	81 (10.5%)	54.0% (33.7 to 68.4)	81 (18.7%)	13.3% (-26.6 to 41.4)	314 (15.5%)	31.6% (10.5 to 47.5)
	No	335 (5.9%)	47.4% (37.6 to 55.8)	401 (9.6%)	12.6% (-2.9 to 26.0)*	1,538 (7.1%)	37.5% (29.7 to 44.3)
18 to 49 years old	Yes	51 (8.2%)	37.3% (4.2 to 60.0)	47 (10.9%)	14.2% (-33.1 to 46.4)	111 (9.3%)	27.5% (-1.8 to 48.7)
	No	480 (2.8%)	22.6% (11.4 to 32.6)	480 (3.8%)	-4.2% (-19.4 to 9.3)*	1,111 (3.2%)	11.5% (1.7 to 20.3)
50 to 64 years old	Yes	64 (8.5%)	23.2% (-15.8 to 49.8)	41 (8.8%)	22.2% (-25.2 to 53.2)	169 (8.7%)	24.5% (-5.3 to 45.7)
	No	664 (2.5%)	18.5% (8.1 to 27.8)	623 (3.3%)	-3.5% (-17.0 to 8.7)	2,205 (2.9%)	7.7% (-0.8 to 15.5)
<b>2016-2017 influenza season</b>							
8 years and younger	Yes	150 (19.3%)	42.0% (21.3 to 57.4)	114 (22.9%)	18.4% (-14.0 to 42.0)	304 (17.1%)	48.8% (34.0 to 60.3)
	No	841 (6.8%)	44.3% (37.5 to 50.4)	979 (9.3%)	18.9% (9.7 to 27.3)*	2,600 (5.5%)	54.1% (50.1 to 57.8)
9 to 17 years old	Yes	25 (10.3%)	56.4% (16.0 to 78.4)	26 (17.8%)	14.2% (-67.4 to 57.7)	70 (14.0%)	34.8% (-9.5 to 61.1)
	No	237 (4.8%)	44.4% (32.4 to 54.6)	310 (6.4%)	22.4% (7.1 to 35.4)	957 (5.0%)	42.0% (33.7 to 49.1)
18 to 49 years old	Yes	15 (5.4%)	22.4% (-69.0 to 67.4)	12 (7.4%)	-13.3% (-162.8 to 56.7)	27 (6.8%)	5.8% (-85.5 to 53.6)
	No	312 (1.8%)	6.5% (-10.6 to 21.3)	274 (1.9%)	-3.7% (-23.6 to 13.4)	566 (1.7%)	7.3% (-6.5 to 19.5)
50 to 64 years old	Yes	18 (5.8%)	26.1% (-55.1 to 66.9)	7 (5.0%)	38.1% (-69.6 to 82.3)	31 (5.9%)	24.1% (-46.5 to 61.4)
	No	357 (1.4%)	15.6% (0.8 to 28.4)	285 (1.5%)	5.2% (-12.8 to 20.8)	995 (1.5%)	8.6% (-3.4 to 19.2)

Models were adjusted for age, sex, race/ethnicity, U.S. geographic regions, ≥1 hospitalization in the previous year, number of primary care visits in the past 12 months, pneumococcal vaccination, extreme obesity, immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorders, presence of comorbidity (children only), Charlson Comorbidity Index (adults only), and smoking status (adults only).

aVE; adjusted vaccine effectiveness, CI; confidence interval, MA-ILI; medically attended influenza-like illness.

Vaccine effectiveness in bold numbers indicate statistically significant difference between those that previously had a MA-ILI and those that did not had a previous MA-ILI.

\* Indicate vaccine effectiveness estimates where differences within levels of exposure are statistically significant compared to current season only.

**Sensitivity analyses:**

A total of 52,179 (12.0%) individuals were identified as potential losses to follow up. They were relatively similar to the study population, except that they were younger (median age (IQR), 38 (10-56) vs. 47 (14-58)), a higher proportion resided in the Midwest (31.5% vs. 21.7%) and less resided in the South (34.5% vs. 42.3%) (Supplementary Table 4). When they were excluded from the analyses, all aVE estimates varied but differences were not statistically significant as all CIs overlapped with those obtained in the primary analyses (Table 12). Results suggested that aVEs estimates are robust to potential loss to follow up within the study cohort.

No association between influenza vaccination and MA-ILI was found before the start of the epidemic season, except among children (aVE (99% CI); -169.9% (-356.6 to -48.0) in 3 to 8 years, -162.8% (-426.6 to -14.9) in 9 to 17 years, -42.7% (-212.0 to 46.5) in 18 to 49 years and -18.4% (-145.5 to 51.6) in 50 to 64 years). The direction of associations found during the nonepidemic period suggested that residual confounding, which could not be removed by statistical adjustment, might have underestimated aVEs, in children.

Tableau 12. – Sensitivity analyses assessing the impact of potential loss to follow up on adjusted vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness during the 2018-2019 influenza season

Age group	History of influenza vaccination	aVE (99% CI)	aVE <sub>follow up</sub> (99% CI)
<b>3 to 8 y.o.</b>	<b>First time vaccinee</b>	49.5% (40.3 to 57.3)	46.9% (37.1 to 55.2)
	<b>Two consecutive vaccinations</b>	44.4% (33.5 to 53.7)	43.0% (31.6 to 52.6)
	<b>Three consecutive vaccinations</b>	33.5% (23.2 to 42.5)	33.6% (23.2 to 42.6)
	<b>Four consecutive vaccinations</b>	31.1% (22.3 to 38.8)	29.7% (20.6 to 37.7)
	<b>Non-consecutive but vaccinated in 2018/19</b>	40.9% (32.6 to 48.1)	38.5% (29.7 to 46.1)
	<b>Non-consecutive and unvaccinated in 2018/19</b>	2.7% (-12.8 to 16.0)	1.4% (-14.5 to 15.1)
	<b>Never vaccinated</b>	Reference	Reference
<b>9 to 17 y.o.</b>	<b>First time vaccinee</b>	26.5% (8.3 to 41.1)	25.3% (6.6 to 40.3)
	<b>Two consecutive vaccinations</b>	24.8% (5.2 to 40.4)	25.2% (5.6 to 40.9)
	<b>Three consecutive vaccinations</b>	7.5% (-14.1 to 24.9)	9.3% (-12.1 to 26.6)
	<b>Four consecutive vaccinations</b>	3.1% (-14.8 to 17.8)	5.9% (-11.6 to 20.4)
	<b>Non-consecutive but vaccinated in 2018/19</b>	17.2% (0.2 to 31.0)	17.4% (0.3 to 31.4)
	<b>Non-consecutive and unvaccinated in 2018/19</b>	-4.6% (-31.0 to 16.6)	-4.4% (-31.2 to 16.9)
	<b>Never vaccinated</b>	Reference	Reference
<b>18 to 49 y.o.</b>	<b>First time vaccinee</b>	0.3% (-21.0 to 18.3)	-0.8% (-22.4 to 17.4)
	<b>Two consecutive vaccinations</b>	-6.2% (-32.0 to 15.2)	-4.6% (-30.1 to 16.5)
	<b>Three consecutive vaccinations</b>	-3.9% (-28.5 to 16.5)	-3.5% (-28.0 to 17.0)
	<b>Four consecutive vaccinations</b>	-27.0% (-48.3 to -8.8)	-24.4% (-45.3 to -6.5)
	<b>Non-consecutive but vaccinated in 2018/19</b>	-18.6% (-39.9 to -0.4)	-19.6% (-41.2 to -1.2)
	<b>Non-consecutive and unvaccinated in 2018/19</b>	0.2% (-19.1 to 16.6)	-0.4% (-19.9 to 16.2)
	<b>Never vaccinated</b>	Reference	Reference
<b>50 to 64 y.o.</b>	<b>First time vaccinee</b>	3.4% (-17.6 to 24.0)	3.1% (-18.0 to 20.9)
	<b>Two consecutive vaccinations</b>	-2.5% (-25.4 to 16.8)	-2.1% (-25.0 to 17.1)
	<b>Three consecutive vaccinations</b>	-3.1% (-23.9 to 14.5)	-1.0% (-21.4 to 16.3)
	<b>Four consecutive vaccinations</b>	-8.9% (-25.2 to 5.1)	-6.8% (-22.8 to 6.9)
	<b>Non-consecutive but vaccinated in 2018/19</b>	-6.0% (-24.2 to 9.5)	-5.7% (-23.8 to 9.9)
	<b>Non-consecutive and unvaccinated in 2018/19</b>	-9.6% (-28.4 to 6.5)	-10.2% (-29.1 to 6.0)
	<b>Never vaccinated</b>	Reference	Reference

Models for children were adjusted for age, sex, race/ethnicity, U.S. geographic regions,  $\geq 1$  hospitalization in the previous year, number of primary care visits in the past 12 months, pneumococcal vaccination, extreme obesity, immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorders, presence of comorbidity, and history of medically attended influenza-like illness

Models for adults were adjusted for age, sex, race/ethnicity, U.S. geographic regions,  $\geq 1$  hospitalization in the previous year, number of primary care visits in the past 12 months, pneumococcal vaccination, extreme obesity, immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorders, Charlson Comorbidity Index, history of medically attended influenza-like illness and smoking status.

aVE; adjusted vaccine effectiveness, aVE<sub>follow up</sub>, adjusted vaccine effectiveness among those that were not identified as potentially loss to follow up; CI; confidence interval; y.o., years old.

## Discussion

### Key results:

Results suggested that repeated vaccination could attenuate VE; however, current season vaccination likely provides protection against MA-ILI regardless of vaccination history, especially in children. Previous MA-ILI seems to mitigate the negative interference effect of prior vaccination on VE, since higher aVEs were observed among those with a history of MA-ILI especially in 9 years and older.

### Interpretation:

Influenza vaccine interference may be occurring when the protection observed is lower in those previously vaccinated compared with first time vaccinees.<sup>116</sup> The potential immunologic mechanisms for vaccine interference are not fully understood but the antigenic distance hypothesis, which depends on the antigenic similarity between the successive vaccines strains and the epidemic strain, is a plausible explanation for the impact of previous vaccination on current influenza VE. Although vaccine interference was observed in all the influenza seasons, only two observations were consistent with the antigenic distance hypothesis. The lower aVE following repeated vaccination observed during the 2018-2019 season could be the result of negative immunological interference. As the current and previous A(H3N2) vaccine strains were antigenically similar but mismatched with the circulating epidemic strain, those that were repeatedly vaccinated may have been at increased risk of A(H3N2) influenza infection because existing antibodies produced in response to the previous vaccination can dampen the current immune response to the current vaccine (Supplementary Table 3). The higher aVE with repeated vaccination observed in children  $\leq 8$  years in the 2016-2017 season could be the result of positive immunological interference which is also possible according to the antigenic distance hypothesis. Apart from the A(H3N2) vaccine component change in 2016-2017, the unchanged current and previous influenza strains were similar to the circulating strains, hence leading to increased protection with repeated vaccination, plausibly through an anamnestic response, by recruiting existing antibodies produced in response to the previous vaccination to help clear the virus in

children  $\leq 8$  years (Supplementary Table 3). Although the antigenic distance hypothesis may explain these findings, they cannot be confirmed without laboratory-confirmed influenza (LCI) or serological data as negative and positive interferences are specific to influenza vaccine and epidemic strains. Additionally, the decreased aVE observed with increased influenza vaccination could suggest that vaccination in a given season, particularly for those not at high risk of complications following the infection, may prevent the opportunity to acquire infection-induced immunity leading to higher risk of subsequent infection in years to come for previously vaccinated individuals (i.e., infection-block hypothesis). This would result in increased protection in future seasons among those with a history of MA-ILI, irrespective of prior seasons influenza vaccination.

The impact of prior vaccination on VE has recently been reported in several publications. A Spanish study conducted during the 2018-2019 season found that previously vaccinated individuals had lower VE against A(H3N2) when the epidemic strain was a mismatch with the unchanged A(H3N2) vaccine component, resulting in negative interference.<sup>202</sup> Conversely, higher VE against A(H1N1)pdm09 was observed in repeated vaccinees when the circulating strain matched both the current and previous vaccine strains, consistent with positive interference.<sup>116</sup> <sup>202</sup> Others found evidence of non-significant reduction of VE in 2016-2017 and 2017-2018 among repeated vaccinees compared to individuals vaccinated in the current season only.<sup>203</sup> They suggested that egg-propagated A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like seed viruses developed an egg-adaptation substitution, which was not present in the original A/Hong Kong/4801/2014 virus and circulating 3C.2a viruses, thus contributing to the low VE observed in these seasons that might be explained by negative interference.<sup>203</sup> Another study reported lower VE against A(H3N2) in repeated vaccinees in 2016-2017 when circulating A(H3N2) viruses underwent considerable genetic changes with new subgroups diversifying from the unchanged vaccine strains consistent with negative interference.<sup>204</sup> Even if repeated vaccination might impact current season VE, all recent studies mentioned that individuals unvaccinated in both seasons were at higher risk of infection than individuals with a history of influenza vaccination arguing that being vaccinated within a season is always beneficial.

Very few have explored the effect of previous infection and vaccination on current influenza VE.<sup>121 205</sup> A study found that among individuals vaccinated in both prior and current

seasons, higher VE was observed in those that previously experienced an influenza infection compared to those who did not.<sup>205</sup> Our results were consistent with this previous report where a negative seasonal effect of repeated vaccination was attenuated by previous infection. Amid the growing concerns over the COVID-19 pandemic, recent studies have indicated that hybrid immunity conferred by the combination of vaccination and also previous SARS-CoV-2 infection, yields better protection against infection than immunity derived from vaccination or infection alone.<sup>206 207</sup> As observed with SARS-CoV-2 hybrid immunity, our study results suggest that the combination of previous infection and vaccination led to higher aVE especially in those 9 years and older. Conversely, it is plausible that a high proportion of previous MA-ILI in young children was caused by other respiratory viruses that do not lead to an infection-induced immunity against influenza viruses.<sup>208 209</sup> The lower aVE observed with previous MA-ILI in children 8 years and younger could be confounded by a higher propensity to seek care for ILI, caused by other respiratory viruses, leading to an underestimation of aVE in children with a history of MA-ILI. In any case, previous MA-ILI has to be considered in VE studies given the magnitude of the difference observed between those with previous MA-ILI and vaccination.

A Canadian study provided a potential explanation for the observed low 2018-2019 VE in adults.<sup>188</sup> They suggested that childhood's first exposure to influenza A(H3N2) viruses following the 1968 pandemic protected adults from the 2018-2019 circulating A(H3N2) viruses, and that receipt of an antigenically mismatched vaccine negatively interfered with this immunity; hence, leaving the 35 to 54-year-old vaccinated individuals at greater risk of influenza A(H3N2) infection.<sup>188</sup> Another European study conducted during the 2018-2019 influenza season also found low aVE against influenza A(H3N2) in those 15 to 64 years of age, with the lowest point estimates observed in the 32 to 54 years old, which could indicate a birth cohort effect consistent with the Canadian study.<sup>210</sup> Negative interference and vaccine mismatch observed during this season could explain the low aVE observed in adults, as well as the similar aVE observed between first time vaccinees and those unvaccinated in 2018-2019 among the 18 to 49 years but cannot be confirmed without LCI or serological data. Most study cases occurred when an antigenically distinct A(H3N2) influenza virus circulated in the U.S. (between February and May 2019) resulting in very limited vaccine protection (Supplementary Figure 2).<sup>131</sup> Additionally, our study was limited

to 2018-2019 standard egg-based influenza vaccines known to be less immunogenic than adjuvanted and high-dose influenza vaccines.<sup>178</sup>

### **Limitations:**

The main strength of the study is that VE estimates are derived from a considerably large population which made stratification and adjustment possible for a wide range of covariates. Our methodology is limited by the secondary use of administrative healthcare data and the use of an outcome that was not LCI, the gold standard for influenza VE studies. However, we previously demonstrated that the case definition used is a good proxy for LCI as incidence curves of the CDC-reported LCI and MA-ILI derived from these administrative healthcare data overlapped well over the influenza seasons studied.<sup>177</sup> Influenza infection was identified based on a record of MA-ILI in the current and previous seasons, thereby missing those who may have been infected but were unaware of their infection or who did not seek medical attention to document the infection. Therefore, the misclassification of current and prior infection status may have underestimated VE estimates, as well as the association of prior infection with current VE against MA-ILI; hence, could not fully investigate the effects of previous natural influenza infection. Immunization status was derived from both EMR and claims data leading to high specificity, but exposure sensitivity might be limited as influenza vaccination is available at a wide variety of locations, such as workplaces, which might not be captured by EMR and claims data. We previously demonstrated that data derived from frequent healthcare users seem to reduce misclassification biases as their aVE and vaccine coverage estimates were similar to those obtained by the US CDC and US national vaccination coverage, suggesting that their vaccination and outcome status were better captured by these administrative healthcare data.<sup>184</sup> Finally, as our analyses were restricted to 2018-2019 standard egg-based influenza vaccines, individuals 65 years and older, for which high-dose and adjuvanted influenza vaccines are indicated, were excluded from the study population; thus, study results might not be generalizable to this age group.

### **Generalizability:**

Although VE appeared to decrease in relation to increasing numbers of previous influenza vaccinations, current season vaccination likely provides protection against MA-ILI regardless of vaccination history, especially in children. Nevertheless, previous MA-ILI could mitigate the negative effect of prior influenza vaccination on VE. Even if prior influenza vaccination may attenuate current season VE in some circumstances, this interference effect is unpredictable and previous vaccination or infection history should not influence the decision to get vaccinated against influenza. Other studies on the impact of previous influenza vaccination and infection with complete data on prior vaccination and LCI are needed to confirm our study results. Until effective universal influenza vaccines are available and eliminate the need for annual vaccination, the current recommendation for annual influenza vaccination remains important to protect ourselves and others from influenza infection and its complications, particularly in at-risk populations.

#### **Other information**

**Financial support:** PDP is supported by a MITACS-Accelerate Internship Program in collaboration with Seqirus Inc. who owned the administrative healthcare data used. CQ is the Canada Research Chair (senior) in Infection Prevention: from hospital to the community. The funding source had no role in study protocol development, data analysis or manuscript writing or publication.

**Acknowledgements:** We thank Constantina Boikos (Seqirus Inc.) for providing expertise and support in study protocol development. VHN Consulting provided support for data extraction and cohort creation, contracted by Seqirus Inc.

**Conflict of interest:** None reported



## Article 4 - Supplementary materials

**Supplementary Table 1. List of CPT, CVX, and NDC codes used to identify seasonal influenza vaccines from the integrated dataset**

Influenza vaccine	CPT	CVX	NDC
<b>aIIV3</b>	90653, 90689 and 90694	168 and 205	66521-0000-01, 66521-0000-11, 70461-0001-01, 70461-0001-11, 70461-0002-01, 70461-0002-11, 70461-0018-03, 70461-0018-04, 70461-0019-03, 70461-0019-04, 70461-0020-03, 70461-0020-04, 70461-0120-03 and 70461-0120-04.
<b>HD-IIV3</b>	90662	135 and 197	49281-0389-65, 49281-0391-65, 49281-0393-65, 49281-0393-88, 49281-0120-65, 49281-0120-88, 49281-0395-65, 49281-0395-88, 49281-0387-65, 49281-0397-65, 49281-0397-88, 49281-0399-65, 49281-0399-88, 49281-0401-65, 49281-0401-88, 49281-0403-65, 49281-0403-88, 49281-0405-65 and 49281-0405-88
<b>cIIV</b>	90674, 90661 and 90756	153, 171 and 186	62577-0613-01, 62577-0613-11, 62577-0614-01, 62577-0614-11, 63851-0612-01, 63851-0612-11, 63851-0613-01, 63851-0613-11, 70461-0200-01, 70461-0200-11, 70461-0201-01, 70461-0201-11, 70461-0301-10, 70461-0301-12, 70461-0318-04, 70461-0319-03, 70461-0319-04, 70461-0320-03, 70461-0320-04, 70461-0418-10, 70461-0418-11, 70461-0419-10, 70461-0419-11, 70461-0420-10 and 70461-0420-11
<b>IV</b>	90659 and 90724	16 and 88	
<b>RIV</b>	90682	155 and 185	42874-0117-10, 49281-0718-10, 49281-0719-10, 42874-0117-01, 49281-0718-88, 49281-0719-88, 49281-0720-10, 49281-0720-88, 42874-0012-10, 42874-0013-10, 42874-0014-10, 42874-0015-10, 42874-0016-10, 42874-0017-10, 42874-0012-01, 42874-0013-01, 42874-0014-01, 42874-0015-01, 42874-0016-01 and 42874-0017-01

<b>IIV4</b>	90685, 90686, 90687, 90688, 90630 and 90672	158, 150, 161, 166 and 149	33332-0219-20, 33332-0316-01, 33332-0317-01, 33332-0318-01, 33332-0319-01, 33332-0416-10, 33332-0417-10, 33332-0418-10, 33332-0419-10, 33332-0219-21, 33332-0316-02, 33332-0317-02, 33332-0318-02, 33332-0319-02, 33332-0416-11, 33332-0417-11, 33332-0418-11, 33332-0419-11, 58160-0896-52, 58160-0900-52, 58160-0903-52, 58160-0905-52, 58160-0907-52, 58160-0898-52, 58160-0901-52, 58160-0896-41, 58160-0900-41, 58160-0903-41, 58160-0905-41, 58160-0907-41, 58160-0898-41, 58160-0901-41, 19515-0891-11, 19515-0894-52, 19515-0895-11, 19515-0897-11, 19515-0898-11, 19515-0901-52, 19515-0903-11, 19515-0906-52, 19515-0908-52, 19515-0896-11, 19515-0900-11, 19515-0909-52, 19515-0912-52, 19515-0891-01, 19515-0894-41, 19515-0895-01, 19515-0897-01, 19515-0898-01, 19515-0901-41, 19515-0903-01, 19515-0906-41, 19515-0908-41, 19515-0896-01, 19515-0900-01, 19515-0909-41, 19515-0912-41, 49281-0413-10, 49281-0413-50, 49281-0414-10, 49281-0414-50, 49281-0415-10, 49281-0416-10, 49281-0416-50, 49281-0417-10, 49281-0417-50, 49281-0418-10, 49281-0418-50, 49281-0419-10, 49281-0419-50, 49281-0513-25, 49281-0514-25, 49281-0516-25, 49281-0517-25, 49281-0518-25, 49281-0519-25, 49281-0621-15, 49281-0625-15, 49281-0627-15, 49281-0629-15, 49281-0631-15, 49281-0413-58, 49281-0413-88, 49281-0414-58, 49281-0414-88, 49281-0415-58, 49281-0416-58, 49281-0416-88, 49281-0417-58, 49281-0417-88, 49281-0418-58, 49281-0418-88, 49281-0419-58, 49281-0419-88, 49281-0513-00, 49281-0514-00, 49281-0516-00, 49281-0517-00, 49281-0518-00, 49281-0519-00, 49281-0621-78, 49281-0625-78, 49281-0627-78, 49281-0629-78, 49281-0631-78, 49281-0708-40, 49281-0708-48, 49281-0710-40, 49281-0710-48, 49281-0712-40, 49281-0712-48, 19515-0816-41, 19515-0816-52, 33332-0220-20, 33332-0220-21, 33332-0320-01, 33332-0320-02, 33332-0420-10, 33332-0420-11, 49281-0415-88, 49281-0420-10, 49281-0420-50, 49281-0420-58, 49281-0420-88, 49281-0520-00, 49281-0520-25, 58160-0885-41, 58160-0885-52, 49281-0633-15, 49281-0633-78, 66019-0300-01, 66019-0300-10, 66019-0301-01, 66019-0301-10, 66019-0302-01, 66019-0302-10, 66019-0303-01, 66019-0303-10, 66019-0304-01, 66019-0304-10, 66019-0305-01, 66019-0305-10, 66019-0306-01, 66019-0306-10, 66019-0307-01, 66019-0307-10, 76420-0482-01 and 76420-0483-01
<b>IIV3</b>	90656, 90658, 90654, 90655, 90657 and 90660	141, 140, 144, 151, 111 and 15	33332-0010-01, 33332-0013-01, 33332-0014-01, 33332-0015-01, 33332-0016-01, 33332-0017-01, 33332-0018-01, 33332-0110-10, 33332-0113-10, 33332-0114-10, 33332-0115-10, 33332-0116-10, 33332-0117-10, 33332-0118-10, 33332-0013-02, 33332-0014-02, 33332-0015-02, 33332-0016-02, 33332-0017-02, 33332-0018-02, 33332-0113-11, 33332-0114-11, 33332-0115-11, 33332-0116-11, 33332-0117-11, 33332-0118-11, 58160-0879-52, 58160-0880-52, 58160-0883-52, 58160-0881-52, 58160-0879-41, 58160-0880-41, 58160-0883-41, 58160-0881-41, 19515-0845-11, 19515-0850-52, 19515-0889-07, 19515-0890-07, 19515-0893-07, 19515-0845-01, 19515-0850-41, 19515-0889-02, 19515-0890-02, 19515-0893-02, 49281-0010-10, 49281-0010-25, 49281-0010-50, 49281-0011-10, 49281-0011-50, 49281-0012-10, 49281-0012-50, 49281-0013-10, 49281-0013-50, 49281-0014-50, 49281-0111-25, 49281-0112-25, 49281-0113-25, 49281-0386-15, 49281-0387-65, 49281-0388-15, 49281-0390-15, 49281-0392-15, 49281-0394-15, 49281-0396-15, 49281-0705-55, 49281-0707-55, 54868-6177-00, 54868-6180-00, 49281-0013-58, 49281-0013-88, 49281-0014-88, 49281-0113-00, 49281-0392-78, 49281-0394-78, 49281-0396-78, 49281-0707-48, 49281-0703-55, 49281-0709-48, 49281-0709-55, 49281-0705-55, 49281-0707-55, 66521-0112-02, 66521-0112-10, 66521-0113-02, 66521-0113-10, 66521-0114-02, 66521-0114-10, 66521-0115-02,

			<p>66521-0115-10, 66521-0116-02, 66521-0116-10, 66521-0116-11, 66521-0116-12, 66521-0117-02, 66521-0117-10, 66521-0117-11, 66521-0117-12, 66521-0118-02, 66521-0118-10, 66521-0118-11, 66521-0118-12, 70461-0119-02, 70461-0119-10, 70461-0119-11, 70461-0119-12, 70461-0120-02, 70461-0120-10, 70461-0120-11, 70461-0120-12, 66019-0107-01, 66019-0108-01, 66019-0108-10, 66019-0109-01, 66019-0109-10, 66019-0110-01, 66019-0110-10, 42874-0012-01, 42874-0013-01, 42874-0014-01, 42874-0015-01 and 42874-0016-01</p>
--	--	--	---

aIIV3; adjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine, cIIV; cell-based inactivated influenza vaccine, CPT; current procedural terminology, CVX; codes for vaccine administration, HD-IIV3; high-dose trivalent inactivated influenza vaccine, IIV3; trivalent inactivated influenza vaccine, IIV4; quadrivalent inactivated influenza vaccine, IV; influenza vaccine, NDC; national drug codes, RIV; recombinant influenza vaccine.

**Supplementary Table 2. U.S. Armed Forces Health Surveillance Center (AFHSC)  
standard case definition for specific influenza surveillance (code set B)**

Condition	ICD-10-CM Codes	ICD-9-CM Codes
Influenza	<i>J09 (influenza due to certain identified influenza viruses)</i>	--
	J09.X (influenza due to identified novel influenza A viruses)	--
	- J09.X1 (influenza due to identified novel influenza A virus with pneumonia)	488.0 (influenza due to identified avian influenza virus) - 488.01 (influenza due to identified avian influenza virus with pneumonia)
		488.8 (influenza due to novel influenza A) - 488.81 (influenza due to novel influenza A with pneumonia)
	J09.X2 (influenza due to identified novel influenza A virus with other respiratory manifestations)	- 488.02 (influenza due to identified avian influenza virus with other respiratory manifestations) - 488.82 (influenza due to novel influenza A with other respiratory manifestation)
	J09.X3 (influenza due to identified novel influenza A virus with gastrointestinal manifestations)	- 488.09 (influenza due to identified influenza virus with other manifestations) - 488.1 (influenza due to 2009 H1N1 influenza virus)
	J09.X9 (Influenza due to identified novel influenza A virus with other manifestations)	- 488.19 (influenza due to identified 2009 H1N1 influenza virus with other manifestations) - 488.89 (influenza due to novel influenza A with other manifestations)
	<i>J10 (influenza due to other identified influenza viruses)</i>	--
	J10.0 (influenza due to identified novel influenza A viruses)	--
	- J10.00 (influenza due to other identified influenza virus with unspecified type of pneumonia)	487.0 (influenza with pneumonia)
	- J10.01 (influenza due to other identified influenza virus with the same other identified influenza virus pneumonia)	487.1 (influenza with other respiratory manifestations)
	- J10.08 (influenza due to other identified influenza virus with other specified pneumonia)	487.0 (above)

		488.11 (influenza due to identified 2009 H1N1 influenza virus with pneumonia)
J10.1 (influenza due to other identified influenza virus with other respiratory manifestation)		487.0 (above) 488.12 (influenza due to identified 2009 H1N1 influenza virus with other respiratory manifestations)
J10.2 (influenza due to other identified influenza virus with gastrointestinal manifestation)		487.8 (influenza with other manifestations)
J10.8 (influenza due to other identified influenza virus with other manifestations)		
- J10.81 (influenza due to other identified influenza virus with other manifestation with encephalopathy)		
- J10.82 (influenza due to other identified influenza virus with other manifestations with myocarditis)		
- J10.83 (influenza due to other identified influenza virus with other manifestations with otitis media)		
-		
- J10.89 (influenza due to other identified influenza virus with other manifestations)		
<i>J11 (influenza due to unidentified influenza virus)</i>		--
J11.0 (influenza due to unidentified influenza virus with pneumonia)		--
- J11.00 (influenza due to unidentified influenza virus with unspecified type of pneumonia)		487.0 (above)
- J11.08 (influenza due to unidentified influenza virus with specified pneumonia)		
J11.1 (influenza due to unidentified influenza virus with other respiratory manifestations)		487.1 (above)
J11.2 (influenza due to unidentified influenza virus with gastrointestinal manifestations)		487.8 (above)

	J11.8 (influenza due to unidentified influenza virus with other manifestations)	
	- J11.81 (influenza due to unidentified influenza virus with encephalopathy)	
	- J11.82 (influenza due to unidentified influenza virus with myocarditis)	
	- J11.83 (influenza due to unidentified influenza virus with otitis media)	
	- J11.89 (influenza due to unidentified influenza virus with other manifestations)	

**Supplementary Table 3. Predominant influenza strains circulating, and influenza strains included in the vaccines in the United States by influenza virus type/subtype and season, 2015-2016 to 2018-2019**

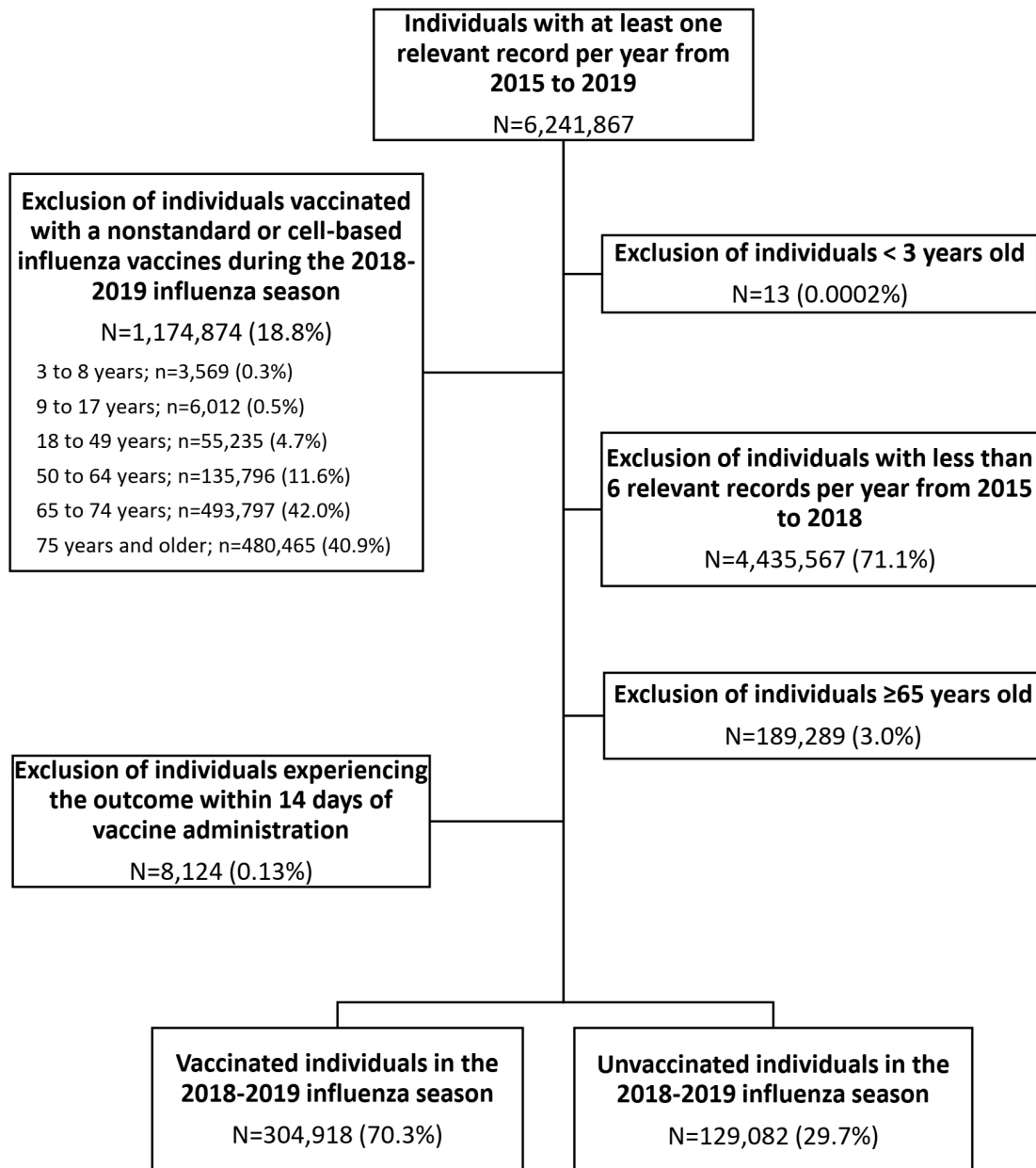
Season	Type/subtype	Vaccine strains		Main circulating strain in the U.S.	Match
		Previous season vaccine strain	Current season vaccine strain (clade)		
<b>2018-2019</b> <sup>191</sup> (From 09-30-2018 to 05-18-2019)	A(H1N1)pdm09	A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus (6B.1)	A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus (6B.1)	A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-like virus (6B.1A)	Match <sup>A</sup>
	A(H3N2)	A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus (3c.2a)	A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus (3c.2a1)	A/Kansas/14/2017-like viruses (3C.3a)	Mismatch
	B Victoria	B/Brisbane/60/2008-like virus (1A)	B/Colorado/06/2017-like virus (1A.1)	B/Colorado/06/2017-like virus (1A.1)	Match
	B Yamagata	B/Phuket/3073/2013-like virus (3)	B/Phuket/3073/2013-like virus (3)	B/Phuket/3073/2013-like virus (3)	Match
<b>2017-2018</b> <sup>211</sup> (From 10-01-2017 to 05-19-2018)	A(H1N1)pdm09	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus (6B.1)	A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus (6B.1)	A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus (6B.1)	Match
	A(H3N2)	A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus (3c.2a)	A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus (3c.2a)	A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus (3c.2a1)	Match <sup>B</sup>
	B Victoria	B/Brisbane/60/2008-like virus (1A)	B/Brisbane/60/2008-like virus (1A)	B/Colorado/06/2017-like virus (1A.1)	Match <sup>C</sup>
	B Yamagata	B/Phuket/3073/2013-like virus (3)	B/Phuket/3073/2013-like virus (3)	B/Phuket/3073/2013-like virus (3)	Match
<b>2016-2017</b> <sup>212</sup> (From 10-02-2016 to 05-20-2017)	A(H1N1)pdm09	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus (6B.1)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus (6B.1)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus (6B.1)	Match
	A(H3N2)	A/Switzerland/9715293 (H3N2)-like virus (3c.3a)	A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus (3c.2a)	A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus (3c.2a)	Match
	B Victoria	B/Brisbane/60/2008-like virus (1A)	B/Brisbane/60/2008-like virus (1A)	B/Brisbane/60/2008-like virus (1A)	Match
	B Yamagata	B/Phuket/3073/2013-like virus (3)	B/Phuket/3073/2013-like virus (3)	B/Phuket/3073/2013-like virus (3)	Match
<b>2015-2016</b> <sup>213</sup> (From 10-04-2015 to 05-21-2016)	A(H1N1)pdm09	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus (6B.1)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus (6B.1)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus (6B.1)	Match
	A(H3N2)	A/Texas/50/2012 (H3N2)-like virus (3c.2a1)	A/Switzerland/9715293 (H3N2)-like virus (3c.3a)	A/Switzerland/9715293 (H3N2)-like virus (3c.3a)	Match
	B Victoria	B/Brisbane/60/2008-like virus (1A)	B/Brisbane/60/2008-like virus (1A)	B/Brisbane/60/2008-like virus (1A)	Match
	B Yamagata	B/Massachusetts/2/2012-like virus (2)	B/Phuket/3073/2013-like virus (3)	B/Phuket/3073/2013-like virus (3)	Match

<sup>A</sup> Phylogenetic analysis of A(H1N1)pdm09 viruses determined that all belonged to the genetic subclade 6B.1A, which evolved from clade 6B.1; however, 96.1% of A(H1N1)pdm09 viruses that belong to subclade 6B.1A were well inhibited by the cell culture-propagated A/Michigan/45/2015 (6B.1).<sup>191</sup>

<sup>B</sup> Phylogenetic analysis of A(H3N2) viruses determined that 48.2% of viruses tested were well inhibited by ferret antiserum raised against the egg-propagated A/Hong Kong/4801/2014 reference virus. A higher proportion (77.3%) of viruses tested were well inhibited by ferret antisera raised against egg-propagated A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 reference virus.<sup>211</sup>

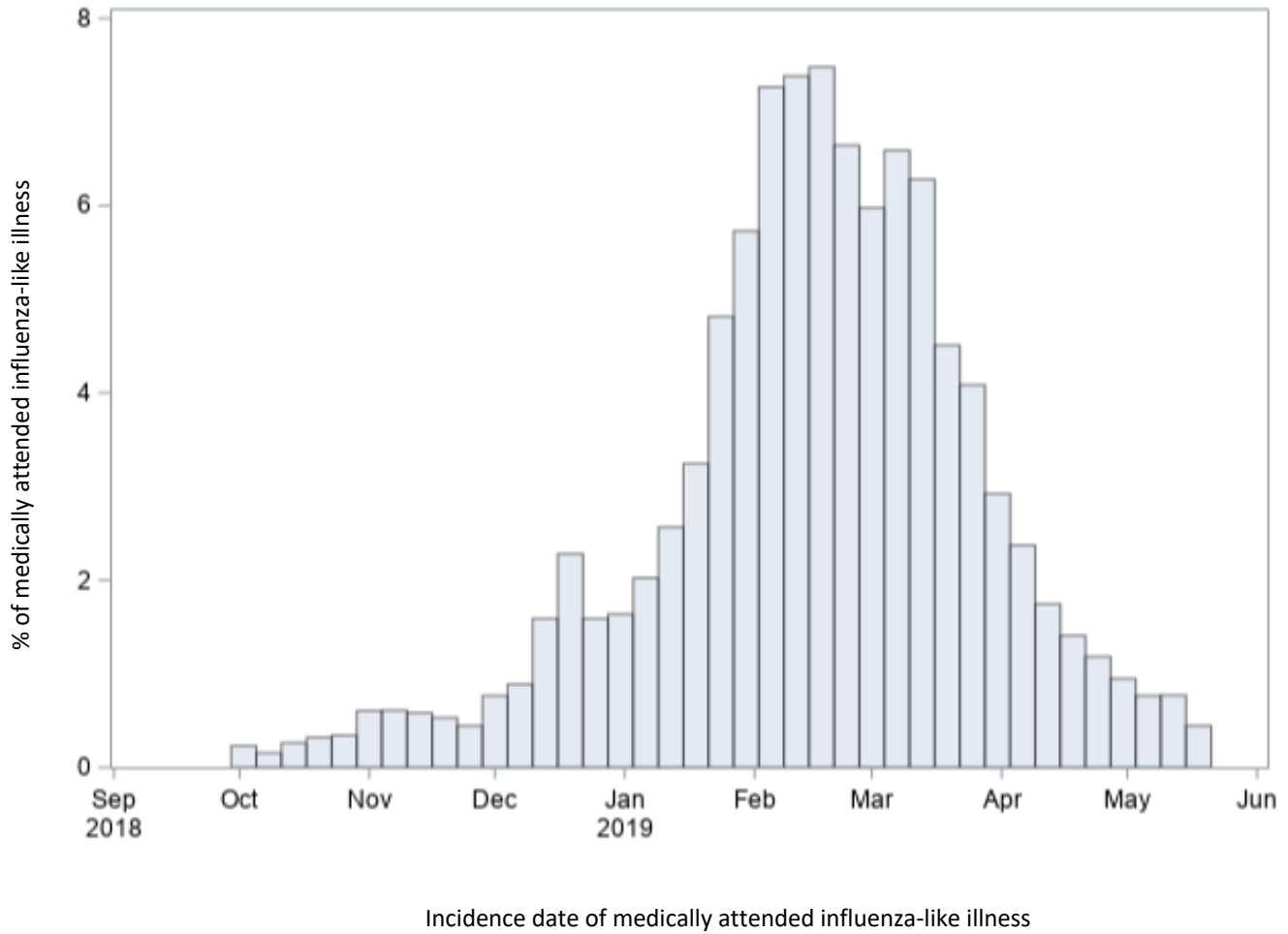
<sup>C</sup> The HA gene segment of 288 influenza B/Victoria-lineage viruses sequenced and phylogenetically analyzed belonged to genetic clade V1A, the same genetic clade as the vaccine reference virus, B/Brisbane/60/2008. All 217 B/Victoria viruses that were poorly inhibited by antisera raised to B/Brisbane/60/2008 had the V1A.1 HA segment which were well inhibited by ferret antisera raised against B/Colorado/06/2017, a V1A.1 reference virus.<sup>211</sup>

**Supplementary Figure 1. Flow diagram of study population selection process**

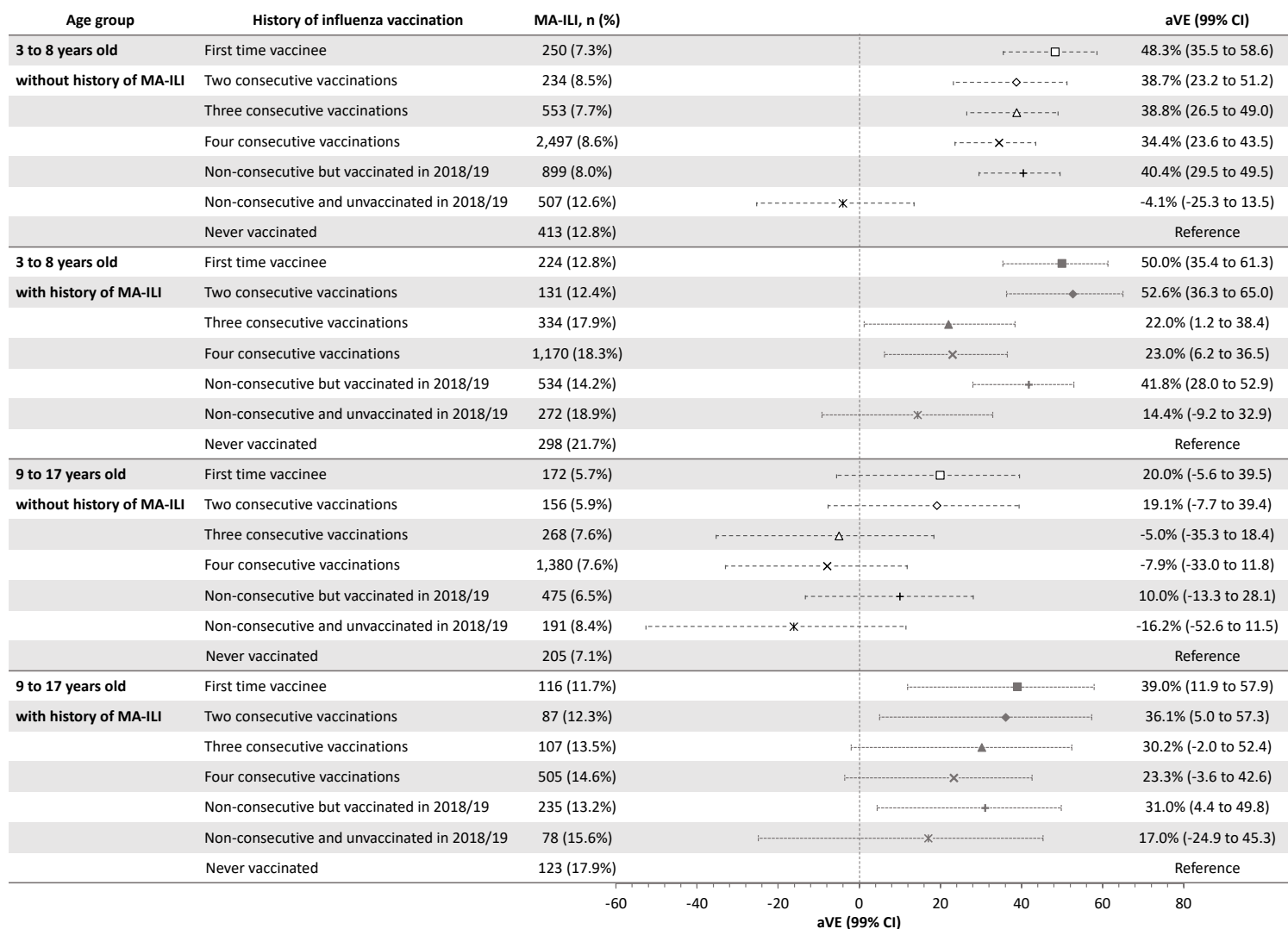




**Supplementary Figure 2. Incidence curve of medically attended influenza-like illness in the study cohort during the 2018-2019 influenza season**

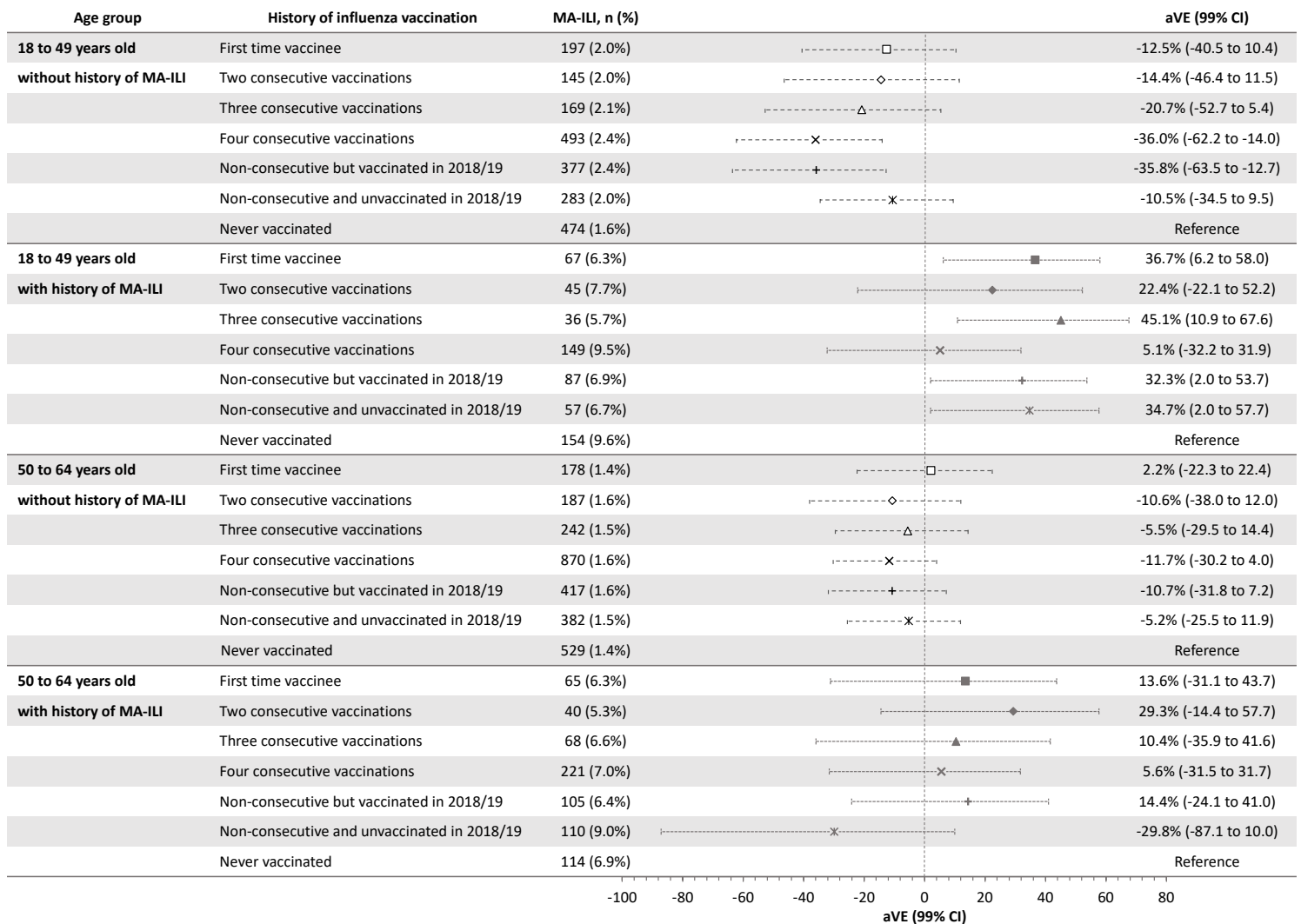


### Supplementary Figure 3. Vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness during the 2018-2019 influenza season by history of influenza vaccination and medically attended influenza-like illness in the previous three influenza season in children during the study period



Models were adjusted for age, sex, race/ethnicity, U.S. geographic regions,  $\geq 1$  hospitalization in the previous year, number of primary care visits in the past 12 months, pneumococcal vaccination, extreme obesity, immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorders and presence of comorbidity. aVE; adjusted vaccine effectiveness, CI; confidence interval, MA-ILI; medically attended influenza-like illness

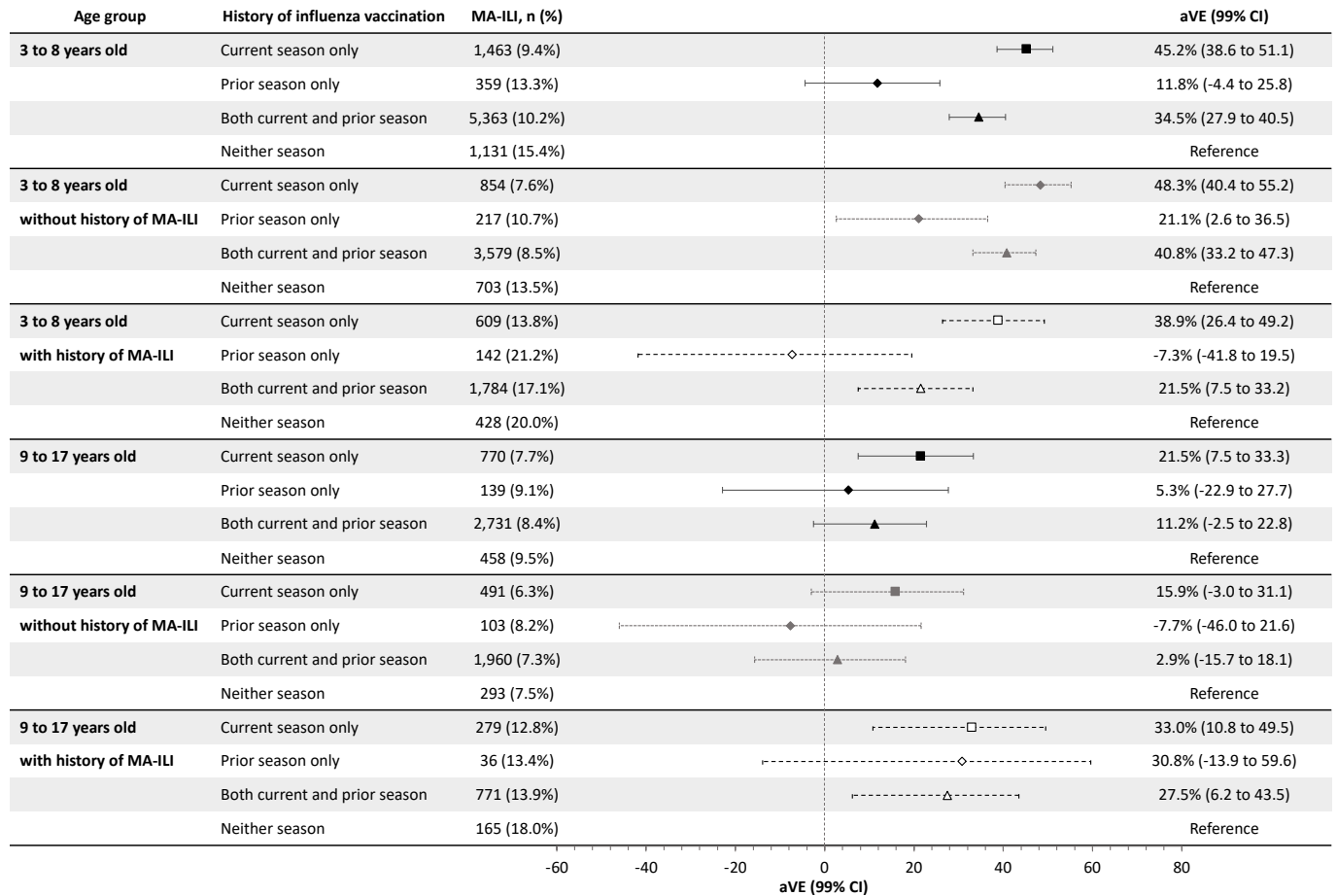
## Supplementary Figure 4. Vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness during the 2018-2019 influenza season by history of influenza vaccination and medically attended influenza-like illness in the previous three influenza season in adults during the study period



Models were adjusted for age, sex, race/ethnicity, U.S. geographic regions,  $\geq 1$  hospitalization in the previous year, number of primary care visits in the past 12 months, pneumococcal vaccination, extreme obesity, immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorders, Charlson Comorbidity Index, and smoking status.

aVE; adjusted vaccine effectiveness, CI; confidence interval, MA-ILI; medically attended influenza-like illness

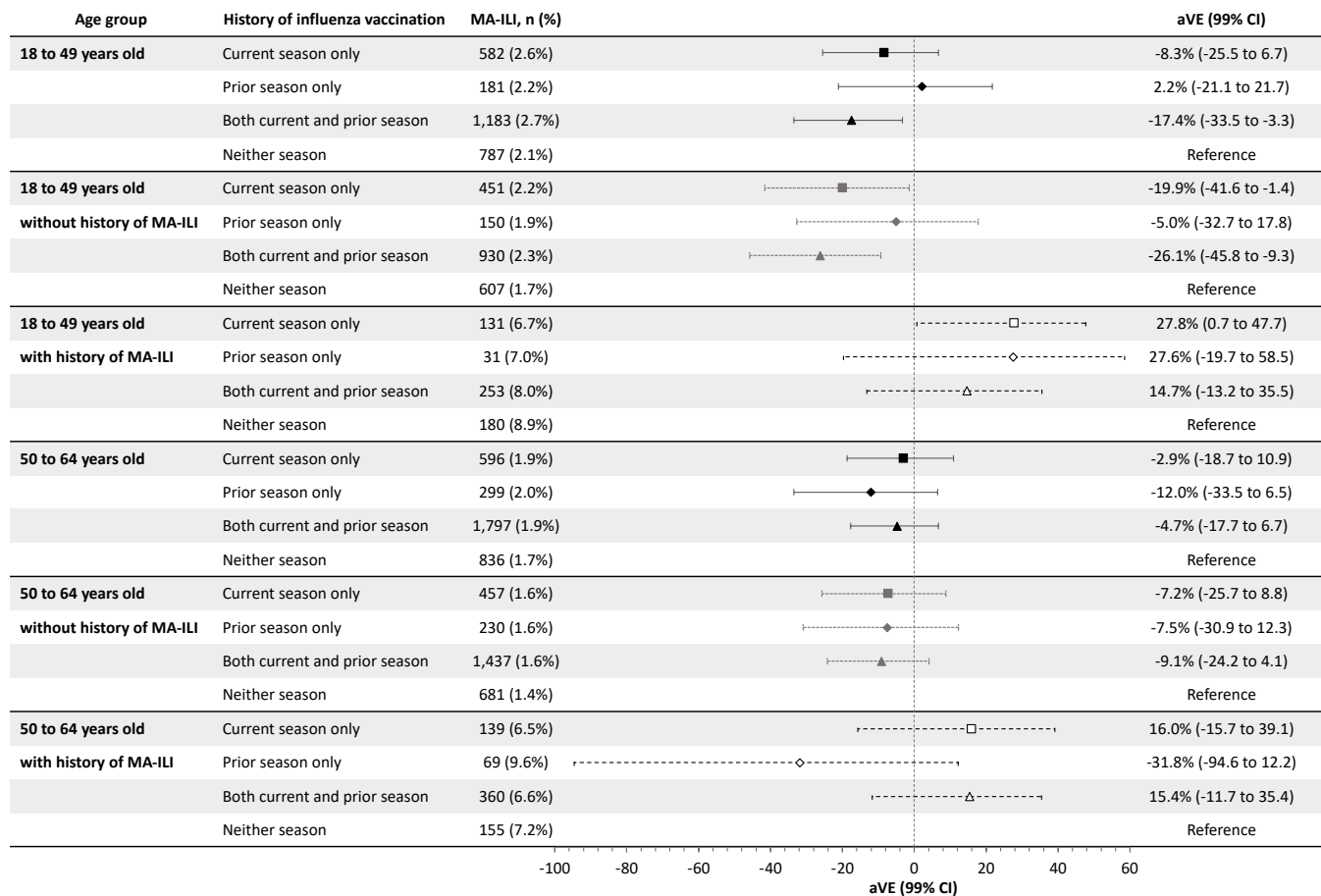
## Supplementary Figure 5. Vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness by prior season vaccination and history of medically attended influenza-like illness during the 2018-2019 influenza season in children



Models were adjusted for age, sex, race/ethnicity, US geographic regions,  $\geq 1$  hospitalization in the previous year, number of primary care visits in the past 12 months, pneumococcal vaccination, extreme obesity, immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorders, presence of comorbidity and history of medically attended influenza-like illness (overall estimates only).

aVE; adjusted vaccine effectiveness, CI; confidence interval, MA-ILI; medically attended influenza-like illness

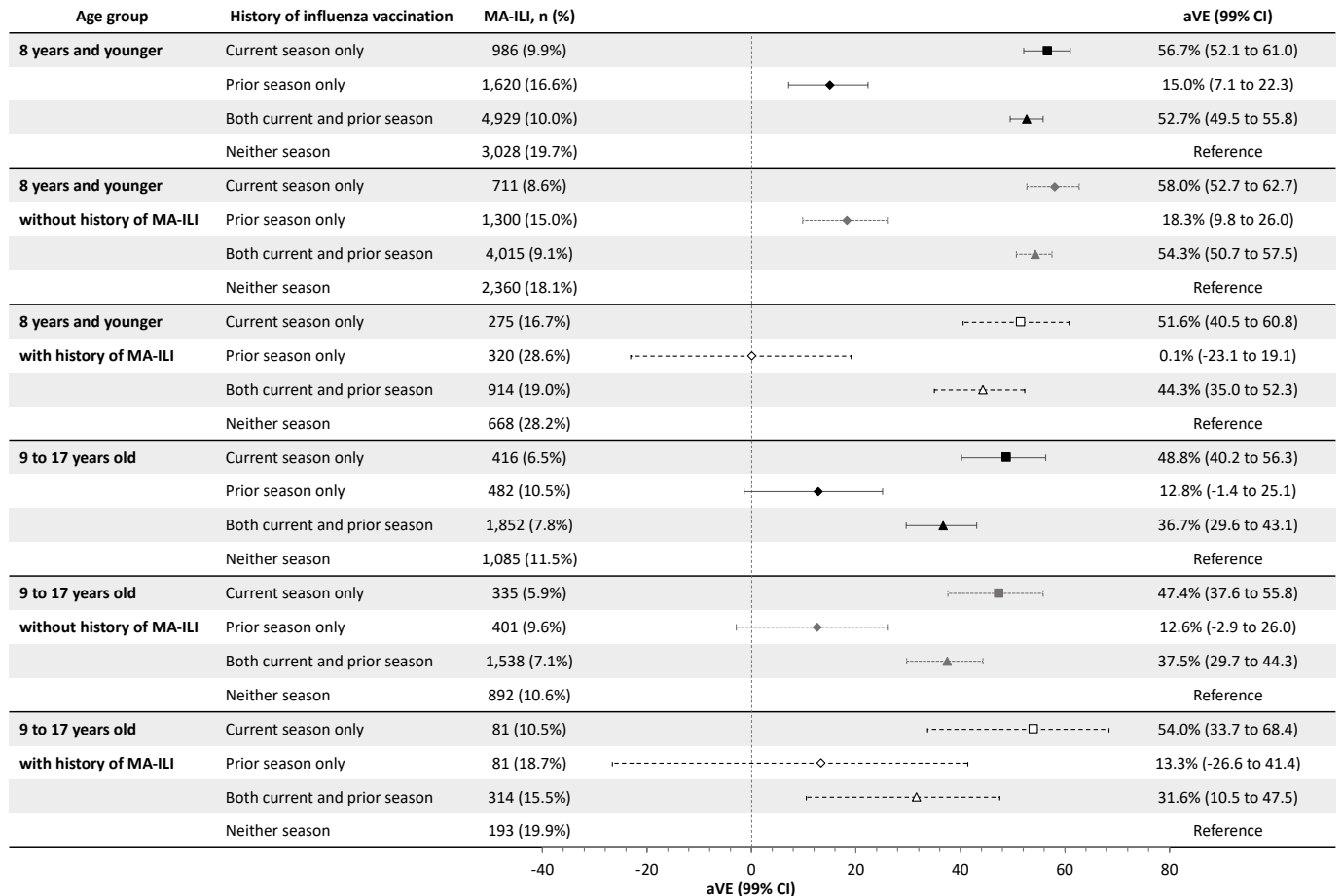
## Supplementary Figure 6. Vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness by prior season vaccination and history of medically attended influenza-like illness during the 2018-2019 influenza season in adults



Models were adjusted for age, sex, race/ethnicity, US geographic regions,  $\geq 1$  hospitalization in the previous year, number of primary care visits in the past 12 months, pneumococcal vaccination, extreme obesity, immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorders, Charlson Comorbidity Index, smoking status and history of medically attended influenza-like illness (overall estimates only).

aVE; adjusted vaccine effectiveness, CI; confidence interval, MA-ILI; medically attended influenza-like illness

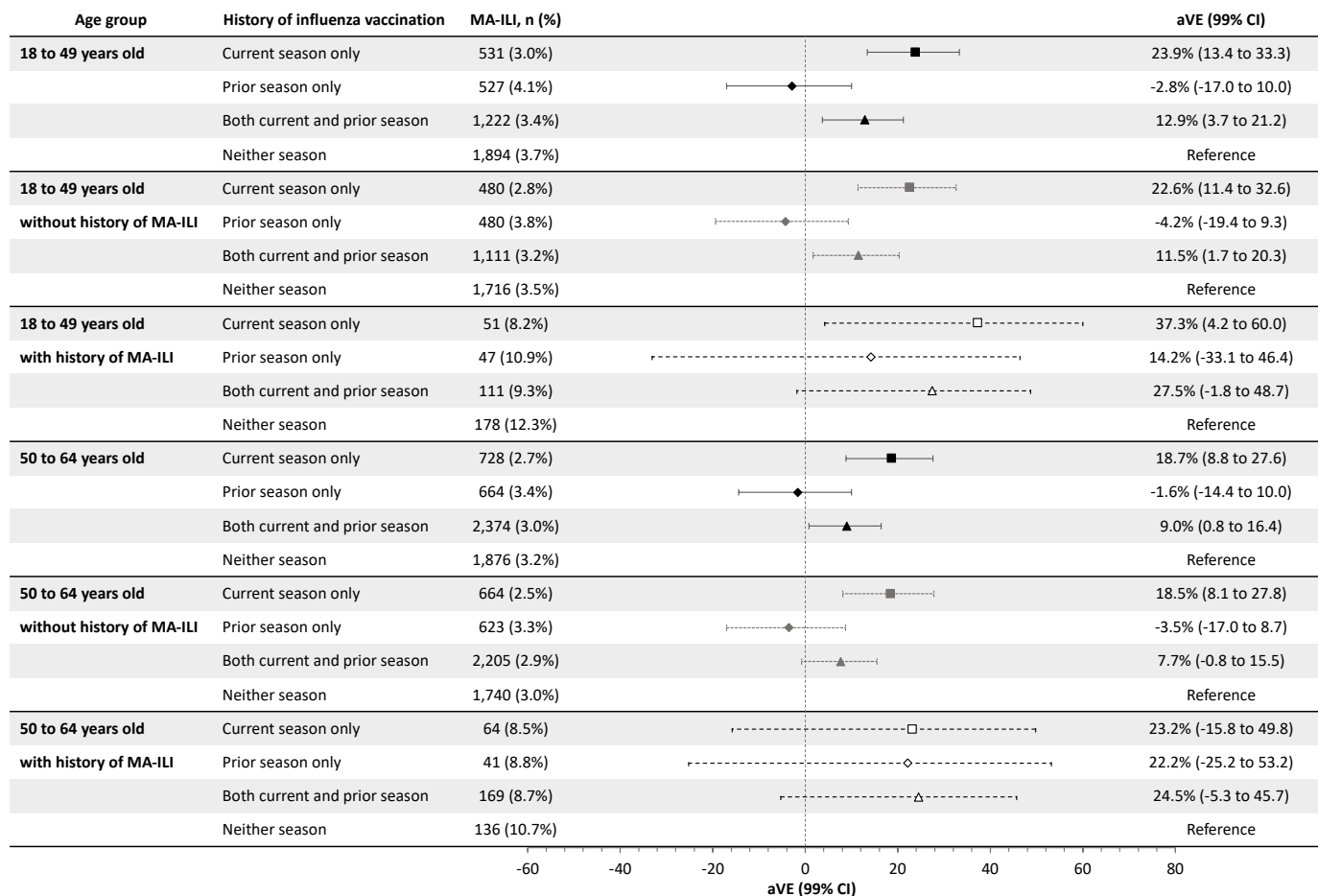
## Supplementary Figure 7. Vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness by prior season vaccination and history of medically attended influenza-like illness during the 2017-2018 influenza season in children



Models were adjusted for age, sex, race/ethnicity, US geographic regions,  $\geq 1$  hospitalization in the previous year, number of primary care visits in the previous year, pneumococcal vaccination, extreme obesity, immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorders, presence of comorbidity and history of medically attended influenza-like illness (overall estimates only).

aVE; adjusted vaccine effectiveness, CI; confidence interval, MA-ILI; medically attended influenza-like illness

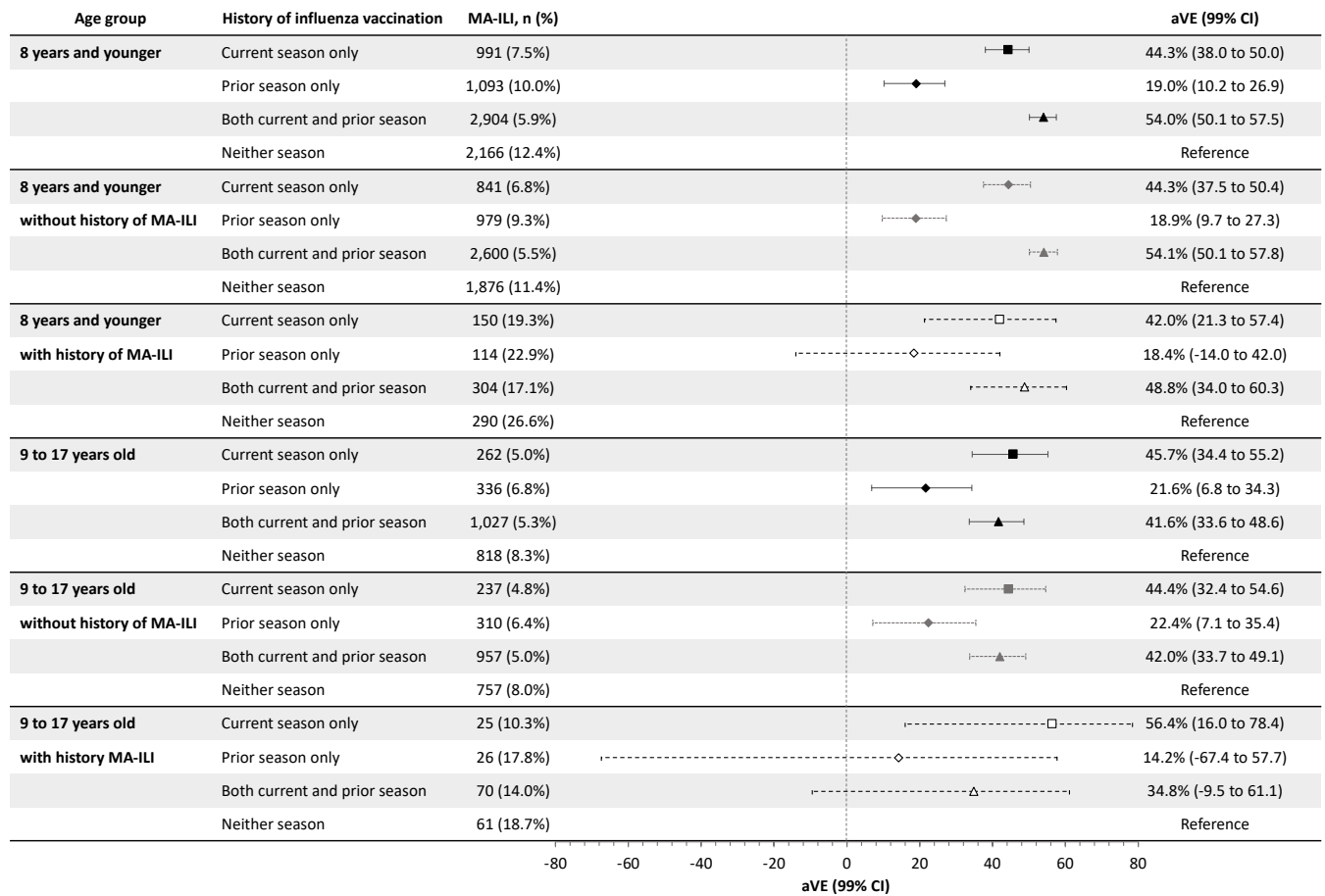
## Supplementary Figure 8. Vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness by prior season vaccination and history of medically attended influenza-like illness during the 2017-2018 influenza season in adults



Models were adjusted for age, sex, race/ethnicity, US geographic regions,  $\geq 1$  hospitalization in the previous year, number of primary care visits in the previous year, pneumococcal vaccination, extreme obesity, immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorders, Charlson Comorbidity Index, smoking status and history of medically attended influenza-like illness (overall estimates only).

aVE; adjusted vaccine effectiveness, CI; confidence interval, MA-ILI; medically attended influenza-like illness

**Supplementary Figure 9. Vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness by prior season vaccination and history of medically attended influenza-like illness during the 2016-2017 influenza season in children**

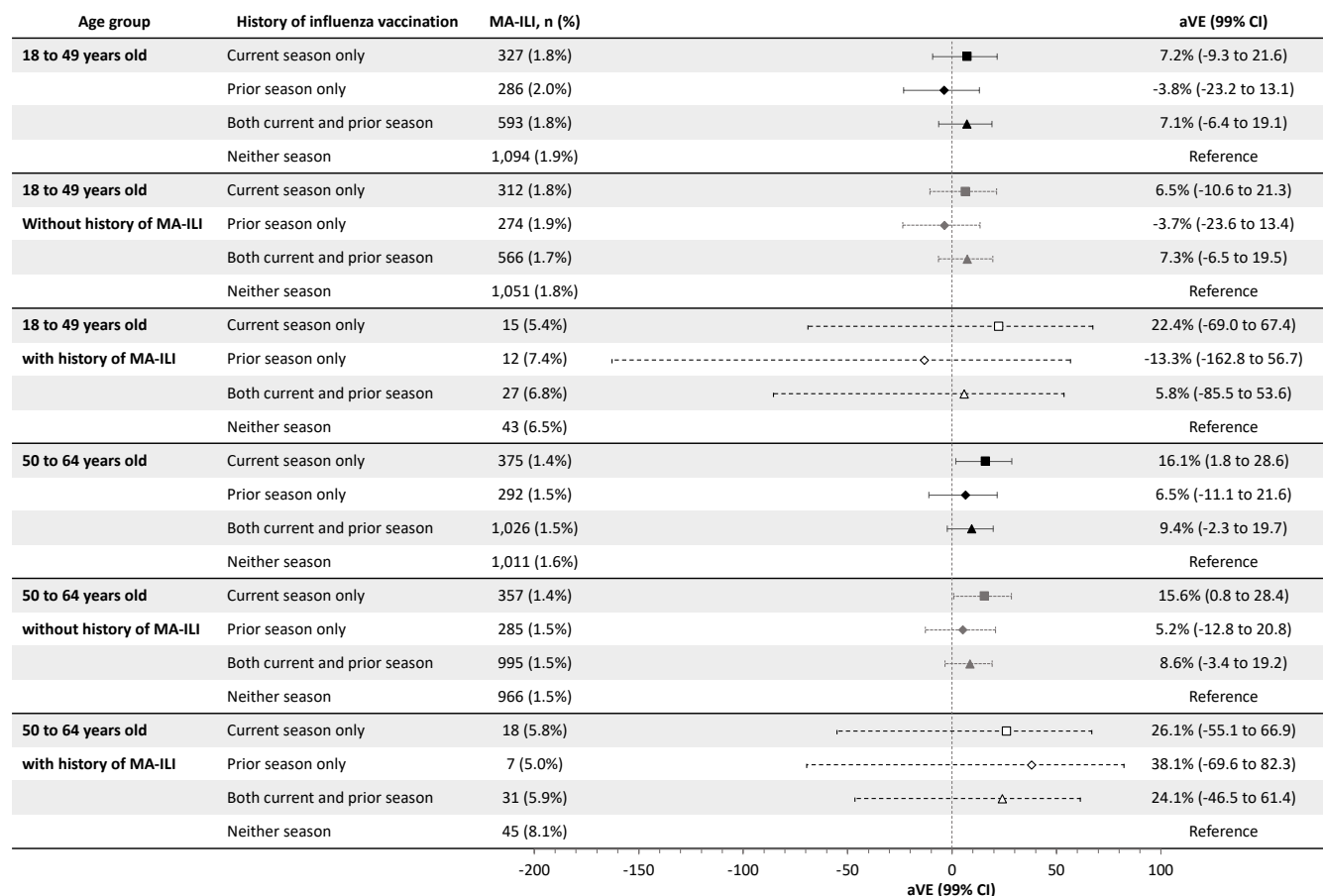


Models were adjusted for age, sex, race/ethnicity, US geographic regions,  $\geq 1$  hospitalization in the previous year, number of primary care visits in the previous year, pneumococcal vaccination, extreme obesity, immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorders, presence of comorbidity and history of medically attended influenza-like illness (overall estimates only).

aVE; adjusted vaccine effectiveness, CI; confidence interval, MA-ILI; medically attended influenza-like illness



## Supplementary Figure 10. Vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness by prior season vaccination and history of medically attended influenza-like illness during the 2016-2017 influenza season in adults



Models were adjusted for age, sex, race/ethnicity, US geographic regions,  $\geq 1$  hospitalization in the previous year, number of primary care visits in the previous year, pneumococcal vaccination, extreme obesity, immune disorders, neurologic/neurodevelopment disorders, Charlson Comorbidity Index, smoking status and history of medically attended influenza-like illness (overall estimates only).

aVE; adjusted vaccine effectiveness, CI; confidence interval, MA-ILI; medically attended influenza-like illness

**Supplementary Table 4. Distribution of covariates by potential loss to follow-up group**

	Potential loss to Follow-up		Total N= 434,000 (100%)
	Yes N = 52,179 (12.0%)	No N = 381,821 (88.0%)	
<b>Vaccinated in 2018-2019, n (%)</b>	37,016 (70.9%)	267,902 (70.2%)	304,918 (70.3%)
<b>History of influenza vaccination, n (%)</b>			
First time vaccinee	4,702 (9.0%)	29,389 (7.7%)	34,091 (7.9%)
Two consecutive vaccinations	3,307 (6.3%)	24,106 (6.3%)	27,413 (6.3%)
Three consecutive vaccinations	4,335 (8.3%)	34,308 (9.0%)	38,643 (8.9%)
Four consecutive vaccinations	15,660 (30.0%)	120,472 (31.6%)	136,132 (31.4%)
Non-consecutive vaccination	15,077 (28.9%)	103,355 (27.1%)	118,432 (27.3%)
Never vaccinated	9,098 (17.4%)	70,191 (18.4%)	79,289 (18.3%)
<b>Median age (IQR), years</b>	38 (10-56)	47 (14-58)	46 (13-58)
<b>Age group, n (%)</b>			
3 to 8 y.o.	11,480 (22.0%)	66,973 (17.5%)	78,453 (18.1%)
9 to 17 y.o.	6,993 (13.4%)	41,820 (11.0%)	48,813 (11.3%)
18 to 49 y.o.	14,807 (28.4%)	98,515 (25.8%)	113,322 (26.1%)
50 to 64 y.o.	18,898 (36.2%)	174,511 (45.7%)	193,409 (44.6%)
<b>Female sex, n (%)</b>	30,597 (58.7%)	226,403 (59.3%)	257,000 (59.2%)
<b>Race/ethnicity, n (%)</b>			
Hispanic	5,102 (9.8%)	38,105 (10.0%)	43,207 (10.0%)
White	33,450 (64.1%)	238,778 (62.5%)	272,228 (62.7%)
Black	4,503 (8.6%)	34,511 (9.0%)	39,014 (9.0%)
Asian	287 (0.6%)	3,630 (1.0%)	3,917 (0.9%)
Other	8,837 (16.9%)	66,797 (17.5%)	75,634 (17.4%)
<b>Smokers, n (%)</b>	2,935 (5.6%)	25,068 (6.6%)	28,003 (6.5%)
<b>U.S. geographic region, n (%)</b>			
Midwest	16,453 (31.5%)	82,958 (21.7%)	99,411 (22.9%)
Northeast	8,812 (16.9%)	67,421 (17.7%)	76,233 (17.6%)
South	17,946 (34.4%)	161,334 (42.3%)	179,280 (41.3%)
West	8,239 (15.8%)	64,096 (16.8%)	72,335 (16.7%)
Other/not reported	729 (1.4%)	6,012 (1.6%)	6,741 (1.6%)
<b>Number of primary care visits*, median (IQR)</b>	11 (8-16)	12 (8-18)	12 (8-17)
<b>≥1 Hospitalization*, n (%)</b>	7,734 (14.8%)	63,640 (16.7%)	71,374 (16.5%)
<b>Previously had influenza<sup>1</sup>, n (%)</b>	5,254 (10.1%)	39,388 (10.3%)	44,642 (10.3%)
<b>Pneumococcal vaccine<sup>2</sup>, n (%)</b>	9,775 (18.7%)	73,830 (19.3%)	83,605 (19.3%)
<b>Extreme obesity, n (%)</b>	2,596 (5.0%)	18,962 (5.0%)	21,558 (5.0%)
<b>Immune disorder<sup>3</sup>, n (%)</b>	9,577 (18.4%)	68,554 (18.0%)	78,131 (18.0%)
<b>Neurologic/neurodev. disorder, n (%)</b>	5,518 (10.6%)	40,939 (10.7%)	46,457 (10.7%)
<b>Presence of comorbidity in children, n (%)</b>	4,281 (23.2%)	29,185 (26.8%)	33,466 (26.3%)
<b>CCI score in adults, n (%)</b>			
0	18,933 (56.2%)	154,355 (56.5%)	173,288 (56.5%)
1	9,074 (26.9%)	73,041 (26.8%)	82,115 (26.8%)
≥2	5,698 (16.9%)	45,630 (16.7%)	51,328 (16.7%)

Missing data: 3 (<0.0001%) had missing data on age [potentially loss to follow-up; Yes (n=1; 0.002%) and No (n=2; <0.001%)] and 84 (0.02%) had missing data on sex [potentially loss to follow-up; Yes (n=11; 0.02%) and No (n=73; 0.02%)].

\* Variables were assessed between 2017-10-01 and 2018-09-30 which is 12 months before the beginning of the 2018-2019 influenza season.

<sup>1</sup> Previously had influenza is defined as having at least one medically attended influenza infection over the previous three seasons (2015-2016, 2016-2017 and 2017-2018).

<sup>2</sup> Pneumococcal vaccination was assessed from 2015-07-18 to 2018-08-31.

<sup>3</sup> Immune disorders referred to immunosuppressive conditions including as rheumatoid arthritis, immune system disorders or immunodeficiency, antineoplastic chemotherapy, HIV and/or organ transplants.

CCI, Charlson comorbidity Index; IQR, interquartile range; y.o., years old.

## Chapitre 7 – Discussion et conclusion

Cette thèse de doctorat avait pour but de déterminer si l'utilisation secondaire de données médico-administrative permettait d'obtenir une estimation valide de l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux. De plus, nous avons évalué si, à long terme, la vaccination répétée avait un impact sur l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux; un sujet qui a attiré beaucoup d'attention au cours des dernières décennies. Afin d'y parvenir, nous avons débuté par une analyse approfondie de la littérature afin d'évaluer l'impact de la vaccination antigrippale sur l'utilisation des soins de santé chez les personnes âgées de 65 ans et plus qui représentent le groupe ayant le plus de complications à la suite de l'infection par les virus de la grippe.

Notre analyse de la littérature sur l'impact de la vaccination sur l'utilisation des soins de santé nous a permis d'identifier deux facteurs importants à considérer lors de l'étude de l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux; c'est-à-dire la propension à utiliser des soins de santé et la spécificité de l'issue à l'étude (Chapitre 3 – Article 1). En effet, l'utilisation des soins de santé peut introduire un biais dans les études d'EV si la propension des individus à consulter un médecin pour un SAG est influencée par leur statut vaccinal, mais également si la capacité à capturer l'exposition (vaccination) ou l'issue (SAG) est tributaire de la propension à consulter. Ainsi, il est primordial d'ajuster pour la propension d'utilisation des soins de santé dans les études observationnelles d'efficacité vaccinale. De plus, la spécificité de l'issue mesurée joue un rôle crucial sur l'ampleur de la protection vaccinale.<sup>53</sup> Une issue moins spécifique, donc plus sensible, mènera à une sous-estimation de l'EV en identifiant un plus grand nombre de cas, au risque d'inclure des cas qui ne sont pas liés à l'issue à l'étude (c.-à-d., la grippe). Il a également été établi dans la littérature que l'importance de la spécificité de l'issue et de l'exposition dépasse celle de la sensibilité dans l'estimation de l'EV (voir section Facteurs influençant la mesure d'efficacité vaccinale).<sup>62 67 68</sup> Comme nous n'avons pas accès à des données de confirmation de l'infection grippale en laboratoire, l'étalon-or pour les études d'EV, et que la grippe est rarement confirmée en laboratoire lors d'une consultation médicale pour un SAG, nous avons utilisé une définition de

cas précédemment validée utilisant des codes de diagnostic clinique pour identifier spécifiquement les cas de grippe.<sup>70</sup>

Afin de déterminer si l'utilisation secondaire de données médico-administratives est une source de donnée valide pour mesurer l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux, nous avons débuté en comparant les courbes d'incidence de la grippe, dérivées des définitions alternatives de cas de la grippe utilisant des codes de diagnostic clinique (c.-à-d., les définitions de l'AFHSC de SAG spécifique à l'infection grippale – code set B et de SAG plus sensible, non-spécifique - code set A), à celles du système de surveillance de l'activité grippale aux États-Unis (c.-à-d., WHO/NREVSS Collaborating Labs et ILInet). Nos analyses ont permis d'établir que la définition de cas standard de l'AFHSC de SAG spécifique à l'infection grippale est plus appropriée que la définition de cas large pour un SAG puisque les tendances observées correspondaient davantage à celles rapportées par le CDC pour les cas de grippe confirmés en laboratoire (Chapitre 4 – Article 2). Ainsi, nous pensons qu'il est plus approprié d'utiliser la définition de cas spécifique pour l'étude de l'EV lorsque les données de laboratoire ne sont pas disponibles. Notons, cependant, que l'utilisation d'une définition de cas clinique, même si elle offre une spécificité élevée, mènera potentiellement à une sous-estimation de l'EV. Toutefois, celle-ci permettra de réduire l'impact de la mauvaise classification des cas sur l'estimation de l'EV.

L'analyse de l'EV des vaccins antigrippaux standard à base d'œufs a d'abord permis de faire ressortir des lacunes importantes issues de l'utilisation secondaire des données médico-administratives (Chapitre 5 – Article 3). En effet, les estimations d'EV dérivées de ces données sont fortement sous-estimées. Nous avons identifié que la validité des données médico-administratives est affectée par des biais de détection et de mauvaise classification qui sont corrélés avec l'utilisation des soins de santé. En conséquence, la probabilité de saisir adéquatement les antécédents médicaux (p.ex., statut vaccinal et SAG) d'un patient a tendance à augmenter avec le nombre de contacts du patient avec le système de santé. Quoi qu'il en soit, certaines limites méritent d'être discutées concernant l'utilisation secondaire de ces données administratives de soins de santé. Étant donné la nature et la complexité des données, il nous était impossible d'obtenir un sous-échantillon afin de procéder à une étude de validation permettant d'estimer les paramètres de biais spécifiques des données de notre étude et donc

d'adéquatement corriger nos estimations. En effet, la combinaison de diverses sources de données, telles que les dossiers médicaux électroniques, les données de réclamations médicales et de pharmacie, a nécessité un processus d'anonymisation complexe et laborieux (voir section Éthique de la recherche). Par conséquent, nous avons dû nous appuyer sur des données du domaine public (c.-à-d., études publiées) pour évaluer l'impact des biais de mauvaise classification sur les résultats de notre étude. Malgré l'application limitée des données du domaine public à notre contexte, nous pensons tout de même qu'ils fournissent des informations utiles pour l'interprétation des résultats. En outre, notre accord avec le fournisseur de données a restreint notre accès aux vaccins antigrippaux standard à base d'œufs pour la saison grippale de 2018-2019; ainsi, les individus ayant reçu un vaccin avec adjuvant, recombinant, à haute dose et/ou issu de la culture cellulaire ont dû être exclus de la population à l'étude. Nous reconnaissons que la restriction aux vaccins standard à base d'œufs a probablement contribué à la sous-estimation de l'EV tous vaccins confondus, particulièrement pour les individus de 65 ans et plus pour qui ces vaccins sont indiqués (Chapitre 1 – Les vaccins antigrippaux). En conséquence, les données à l'étude ne permettent pas d'obtenir une mesure valide de l'EV chez les 65 ans et plus puisqu'ils ne sont pas adéquatement captés par nos données, affectant ainsi leur représentativité. L'hypothèse est ainsi posée que ces données administratives de soins de santé permettent d'obtenir des estimations valides de l'EV seulement chez les utilisateurs fréquents des soins de santé âgés de moins de 65 ans en raison d'une meilleure capacité à saisir adéquatement les antécédents médicaux, tels que le statut vaccinal et le SAG.

À la lumière des résultats obtenus jusqu'à maintenant, nous avons développé une méthodologie afin d'évaluer l'impact de la vaccination répétée sur l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux standard à base d'œufs chez les individus vaccinés pour la première fois lors de la saison grippale de 2018-2019 et ceux vaccinés à plusieurs reprises entre les saisons grippales de 2015-2016 et 2018-2019 comparativement aux individus non vaccinés entre 2015-2016 et 2018-2019 chez les utilisateurs fréquents des soins de santé âgés de moins de 65 ans provenant de la population américaine (Chapitre 6 – Article 4). Les résultats suggèrent que la vaccination répétée atténue l'EV; cependant la vaccination lors de la saison courante offre une protection contre le SAG, quels que soient les antécédents de vaccination, particulièrement chez les enfants.

Néanmoins, l'antécédent de SAG pourrait atténuer l'effet négatif de la vaccination antérieure sur l'EV puisque des EV plus élevées ont été observées chez les personnes ayant un historique de SAG, en particulier chez les 9 ans et plus. Les mécanismes immunologiques potentiels de l'interférence des vaccins ne sont pas entièrement compris, mais l'hypothèse de la distance antigénique, qui dépend de la similarité antigénique entre les souches des vaccinations successives et la souche épidémique, est une explication plausible de l'impact de la vaccination antérieure sur l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux de la saison courante. La saison grippale de 2018-2019 est un exemple bien particulier qui répond au critère de l'interférence négative suggéré par l'hypothèse de la distance antigénique. En effet, les souches A(H3N2) contenu dans les vaccins de 2017-2018 et 2018-2019 étaient antigéniquement similaires, mais ne correspondaient pas à la souche épidémique de 2018-2019, ce qui aurait pu entraîner un risque accru d'infection par le virus de la grippe A(H3N2) parmi ceux qui ont été vaccinés lors des deux saisons précédentes. De plus, la majorité des cas identifiés dans notre étude sont survenus lorsque le virus de la grippe A(H3N2), distinct de la souche contenue dans le vaccin antigrippal, circulait aux États-Unis (c.-à-d., entre février et mai 2019), expliquant la faible protection vaccinale observée, particulièrement chez les adultes. En outre, la diminution de l'EV observée avec l'augmentation du nombre de vaccinations précédentes pourrait suggérer que la vaccination au cours d'une saison donnée peut empêcher l'acquisition d'une immunité naturelle induite par l'infection, entraînant un risque plus élevé d'infection ultérieure chez les personnes précédemment vaccinées (c.-à-d., l'hypothèse du blocage de l'infection); résultant en une meilleure protection pour les individus ayant des antécédents de SAG. Ainsi, comme observés avec l'immunité hybride contre le SARS-CoV-2, nos résultats suggèrent que la combinaison d'une infection et d'une vaccination antérieure conduit à une meilleure protection contre l'infection, particulièrement chez les 9 ans et plus. Toutefois, la vaccination saisonnière reste le meilleur moyen de prévenir les complications à la suite de l'infection, particulière pour les populations vulnérables. Notons, cependant, que l'absence de données de confirmation de l'infection grippale en laboratoire et de l'identification des cas basés sur une utilisation secondaire de données médico-administratives ne permet pas d'évaluer pleinement l'effet de l'immunité naturelle de l'infection grippale. Ainsi, la mauvaise classification d'une infection antérieure peut confondre

cette association menant à une sous-estimation de l'EV actuelle chez les individus avec un historique de SAG.

Alors que nous observons une meilleure EV chez les individus de 9 ans et plus avec un antécédent de SAG, ce n'est pas le cas pour les enfants de 8 ans et moins. Une étude sur l'incidence de maladies respiratoires aiguës nécessitant une consultation médicale lors de la saison grippale de 2018-2019 aux États-Unis a permis de démontrer que l'incidence par type de virus respiratoire était hétérogène à travers les groupes d'âge.<sup>209</sup> En effet, ils ont montré que l'incidence d'une consultation médicale pour une maladie respiratoire aiguë était plus élevée chez les enfants, particulièrement ceux de 9 ans et moins (385, 263 et 164 par 1,000 personnes pour les enfants de 1 an et moins, 2 à 4 ans et 5 à 9 ans, respectivement), et diminuait avec l'augmentation de l'âge (120, 84, 81 et 89 par 1,000 personnes chez les 10 à 17 ans, 18 à 30 ans, 31 à 49 ans et 50 à 64 ans, respectivement). De plus, ils ont montré que les virus de la grippe A (c.-à-d., A(H3N2) et A(H1N1)) étaient les plus fréquemment détectés avec un pic de détection à la semaine du 4 mars 2019, correspondant au pic d'activité de la grippe A(H3N2). Chez les enfants de 1 à 4 ans, le virus respiratoire syncytial (VRS) était plus fréquemment détecté alors que les virus de la grippe A étaient plus fréquemment détectés dans tous les autres groupes d'âge. Une autre étude menée pendant des saisons grippales de 2011-2012 et 2015-2016 aux États-Unis a confirmé ces résultats.<sup>214</sup> En effet, ils ont montré que l'incidence annuelle moyenne du VRS était plus élevée que celle de l'influenza chez les individus âgés de 4 ans et moins qui ont consulté un médecin pour une maladie respiratoire. Alors que le virus de la grippe était plus souvent détecté que le VRS chez les individus de 5 ans et plus se présentant chez le médecin avec un SAG. À la lumière de ces résultats, il est probable qu'une proportion élevée des enfants de 8 ans et moins avec un antécédent de SAG soit en réalité associée à une infection des voies respiratoires causée par un autre virus respiratoire ne menant pas à une immunité naturelle liée à l'infection par les virus de la grippe. Ainsi, la diminution de l'EV observée avec un antécédent de SAG chez les 8 ans et moins pourrait être confondue par une propension supérieure à consulter pour un SAG, causée par d'autres virus que l'influenza, menant ainsi à une sous-estimation de l'EV chez les enfants avec un antécédent de SAG.

Une étude de séroprévalence des anticorps dirigés contre les virus de l'influenza chez les enfants de 7 ans et moins a montré que la proportion d'individus avec des anticorps détectables contre les virus de l'influenza augmente progressivement jusqu'à l'âge de 6 ans, au moment où tous les enfants ont des anticorps contre au moins un virus de l'influenza A; suggérant ainsi que les enfants subissent leur première infection grippale à un très jeune âge.<sup>215</sup> Le concept d'empreinte immunologique décrit en 1960 propose que le virus de l'influenza avec lequel un individu est infecté pour la première fois a un impact durable sur les réponses immunitaires ultérieures, de sorte que les expositions subséquentes vont créer une réponse anamnétique stimulant préférentiellement les anticorps dirigés contre le virus initialement rencontré.<sup>114</sup> Ainsi, la réponse immunitaire d'un individu sera fortement conditionnée par les antigènes rencontrés pendant l'enfance. Même lorsqu'une personne vieillit et acquiert des anticorps contre d'autres souches de la grippe, les anticorps dirigés contre la souche d'origine seront maintenus à des niveaux plus importants tout au long de la vie.<sup>114</sup> Lorsqu'une souche subit une dérive antigénique, certains épitopes seront conservés. Les anticorps préexistants dirigés contre ces épitopes conservés réagissent de manière croisée avec la souche dérivée, limitant ainsi la réponse immunitaire dirigée contre la souche dérivée en réduisant les niveaux d'antigènes favorisant le rappel de la mémoire par rapport à l'activation des cellules B naïves. Un individu sera exposé aux virus de la grippe plusieurs fois au cours de sa vie, soit par la vaccination ou l'infection grippale. Ainsi, à l'âge adulte, les réponses à la vaccination peuvent être très hétérogènes résultant d'une immunité préexistante influencée par des décennies de vaccinations et d'infections multiples. Plusieurs études ont démontré que l'empreinte immunologique de la première infection par le virus de la grippe peut influencer la réponse aux vaccinations ultérieures et le risque d'infection futur.<sup>216-219</sup> Par ailleurs, les différents sous-types de HA peuvent être divisés en deux groupes sur la base de leur similarité antigénique; les virus A(H1N1) et A(H2N2) ont tous deux des HA du groupe 1, tandis que le virus A(H3N2) a un HA du groupe 2.<sup>220</sup> Certaines études suggèrent que la mémoire immunologique et la sensibilité diffère selon que l'individu ait rencontré d'abord un HA du groupe 1 ou du groupe 2 pendant l'enfance, c'est ce qu'on appelle l'effet de cohorte de naissance.<sup>216 217 220 221</sup> Ainsi, la circulation des virus du groupe 1 (c.-à-d., A(H1N1) et A(H2N2)) entre 1918 et 1968 pourrait expliquer la plus grande vulnérabilité des personnes âgées au virus de



l'influenza A(H3N2) appartenant au groupe 2.<sup>216 217 220 221</sup> Notamment, le faible taux d'attaque observé chez les personnes âgées lors de la pandémie de 2009-2010 serait le résultat d'une protection croisée contre la souche pandémique conférée par l'exposition au virus de la grippe A(H1N1) dans l'enfance.<sup>222 223</sup> Tout au long de la vie, la réponse immunitaire contre les virus de la grippe sera influencée par des décennies de vaccinations et d'infections multiples. C'est pourquoi il est essentiel de comprendre comment une exposition antérieure au virus de la grippe façonne les réponses des anticorps à la vaccination et à l'infection, en particulier dans la perspective de futures pandémies et pour le développement d'un vaccin universel contre la grippe saisonnière qui pourrait grandement être influencé par les phénomènes d'empreinte immunologique et de cohorte de naissance. Notamment, la compréhension de ces phénomènes immunologiques pourrait permettre d'identifier les groupes d'âge à haut risque de développer une infection grave lors d'une future épidémie ou pandémie. De plus, ces phénomènes immunologiques soulèvent de nombreuses questions concernant les stratégies de vaccination, soit dans le cas d'une pandémie ou pour un vaccin universel, par exemple : quel est le moment idéal pour l'administration du vaccin, doit-il être administré avant la première infection, quel est l'impact à long terme d'une première exposition par la vaccination vs une infection naturelle, quelle devrait être la stratégie de vaccination pour les individus déjà exposés aux virus de la grippe? Ce sont toutes des questions qui ont été soulevées au cours des dernières années, majoritairement en lien avec les virus de la grippe, et plus récemment dans le cadre de la pandémie de la COVID-19.

Un résultat fort intéressant de cette thèse est que l'antécédent de SAG pourrait atténuer l'effet négatif de la vaccination antérieure sur l'EV, notamment pour les individus qui ne sont pas à haut risque de complications à la suite de l'infection, puisque des EV plus élevées ont été observées chez les personnes ayant un historique de SAG, en particulier chez les 9 ans et plus. En raison du grand fardeau de la pandémie de la COVID-19, plusieurs études tentent de comprendre la réponse immunitaire à la suite de la vaccination et de l'infection par le SARS-CoV-2. Certains ont identifié que l'immunité hybride, c'est-à-dire l'immunité contre le SARS-CoV-2 conférée par une combinaison d'une infection naturelle et d'une vaccination, offre une meilleure protection contre l'infection par la COVID-19 et ses variants que l'immunité dérivée de la vaccination ou de l'infection seules.<sup>207 224-227</sup> Comme observé avec l'immunité hybride du SARS-CoV-2, les résultats

de notre étude suggèrent que la combinaison d'une infection antérieure et d'une vaccination conduit à une EV plus élevée, en particulier chez les 9 ans et plus. Certains suggèrent que l'infection par un virus de la grippe serait plus immunogène que la vaccination antigrippale.<sup>228</sup> De plus, l'infection induirait une plus grande réponse des lymphocytes T CD4+ et une plus grande quantité d'anticorps capables d'induire une réaction croisée comparativement à la vaccination antigrippale.<sup>229 230</sup> Ainsi, la vaccination chez des individus précédemment infectés semble induire une réponse anamnestic robuste induisant une plus grande réponse immunitaire ainsi qu'une immunité croisée associée à une meilleure protection contre les virus de la grippe; ce qui expliquerait la plus grande EV observée chez les individus ayant un historique de SAG.<sup>228 231 232</sup>

Avant de clore cette thèse, il convient de mentionner certaines limites importantes concernant l'utilisation secondaire des données médico-administratives pour l'évaluation de l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux. Tel que mentionné précédemment (voir section [Utilisation des bases de données administratives de soins de santé](#)), la qualité de l'information dérivée des bases de données administratives de soins de santé est une limite importante puisque l'absence de données, telles que l'absence de preuve de vaccination ou de diagnostic, est généralement considérée comme un résultat négatif menant à un biais d'information potentiel. Nous avons déjà discuté de l'implication de la mauvaise classification de l'issue à l'étude, cependant afin d'obtenir une estimation valide de l'efficacité vaccinale il est également primordial d'adéquatement mesurer le statut vaccinal. Pour ce faire, les dossiers médicaux ont été enrichis par des données de réclamations médicales et de pharmacie afin d'augmenter la sensibilité de la mesure de l'exposition. Cependant, il est possible de se faire vacciner contre la grippe dans une grande variété d'endroits, tels que son lieu de travail ou à l'école, ce qui pourrait ne pas être saisi dans les données médico-administratives. Chez les adultes, la majorité des vaccinations contre la grippe se fait en milieu médical (50-60%) tel que chez le médecin, dans une clinique médicale et à l'hôpital, suivi par les pharmacies (20-30%) et le lieu de travail (10-15%).<sup>233-</sup><sup>235</sup> Chez les enfants, la proportion des vaccinations reçues dans un milieu médical est très élevée représentant 80 à 90% des vaccinations.<sup>235</sup> La fréquence des vaccinations en pharmacie et à l'école augmente avec l'âge avec 6 à 9% des vaccinations administrées dans un milieu scolaire et 2 à 9% des vaccinations administrées en pharmacie pour les enfants de 5 à 17 ans.<sup>235 236</sup> Une étude

a montré que les personnes ont tendance à recevoir leur vaccination antigrippale au même endroit année après année, ainsi il est raisonnable de penser que l'antécédent de vaccination sera généralement bien mesuré.<sup>237</sup> Par ailleurs, certains suggèrent que l'utilisation de dossiers médicaux électroniques pour identifier une vaccination antigrippale permettrait d'obtenir une sensibilité de 50 à 90% et qu'environ 20% de ceux identifiés comme non-vaccinés seraient en réalité vaccinés.<sup>238 239</sup> Ainsi, il est possible que la mauvaise classification de l'exposition biaise les estimations d'efficacité vaccinales dérivées des données de soins de santé. Cependant, nous pensons que restreindre l'analyse aux utilisateurs fréquents des soins de santé permettrait de limiter l'impact de la mauvaise classification sur l'estimation de l'efficacité vaccinale puisque la probabilité que la vaccination ait lieu dans le milieu médical ou qu'elle soit auto-rapportée par le patient augmente avec le nombre de contacts.<sup>239</sup>

La présence informée représente une limite quant à la représentativité d'une population dérivée des bases de données médico-administratives à la population générale puisque les individus si retrouvant ont tendance à être plus malade. Plus un individu a de contacts avec le système de santé, plus grande sera sa probabilité d'avoir un diagnostic de maladie documenté à son DSE.<sup>86</sup> Ainsi, il est probable que les estimations d'efficacité vaccinale dérivées des bases de données médico-administratives soient réduites en raison de l'état de santé de la population à l'étude. De plus, restreindre la population à l'étude aux utilisateurs fréquents des soins de santé mènera à une surreprésentation d'individus ayant un état de santé précaire ce qui pourrait mener à des estimations d'EV réduites lorsque comparées à celles rapportées dans la population générale. Il convient également de mentionner que la propension à utiliser des soins de santé est un phénomène multifactoriel qui peut être influencé par le statut socioéconomique, dont le niveau d'éducation, la situation financière, le statut d'emploi et la couverture en assurance, ainsi que l'accès aux soins de santé, l'état de santé, l'importance accordée à la santé et à certaines conditions médicales.<sup>240-243</sup> L'utilisation secondaire de données médico-administratives ne permet généralement pas de mesurer ces variables, ce qui peut entraîner de la confusion résiduelle. Toutefois, conditionner sur le nombre de visites médicales permettrait de corriger pour la propension à utiliser des soins de santé.<sup>86 243</sup> De plus, l'utilisation des soins de santé est également influencée par l'âge, le sexe, l'origine ethnique et l'état de santé. Ainsi, corriger pour

ces facteurs permettrait de limiter l'impact de ce biais sur les estimations dérivées des données médico-administratives.<sup>241 244 245</sup> Par ailleurs, si le contrôle par des variables qui représentent une mesure imparfaite d'un facteur de confusion ne permet pas d'éliminer complètement le biais, il permet tout de même de le réduire.<sup>246 247</sup>

De plus, il est possible que des changements de pratiques cliniques ou de rémunération médicale aux États-Unis lors de la période à l'étude aient influencé les résultats de cette étude. Le SAG ainsi que les antécédents médicaux des patients ont été identifiés à l'aide des codes de diagnostic ICD-9 et ICD-10. Bien que l'utilisation des codes de diagnostic ICD-10 ait été introduite dans certains pays dans les années 1990, les États-Unis ont été l'un des derniers pays développés à faire la transition au niveau national en 2015. Lors du nettoyage et de la programmation des variables à l'étude, des analyses descriptives n'ont pas permis d'observer un changement important dans la fréquence annuelle des diagnostics médicaux identifiés entre 2015 et 2018 dans la population à l'étude. De plus, une attention particulière a été apportée aux changements des codes CPT, CVX et NDC lors de la période à l'étude pour l'identification des vaccinations. Toutefois, il est possible que de tels changements ou une différence dans les pratiques cliniques des prestataires de soins de santé aient pu avoir un impact sur les résultats représentant une limite de cette étude.

Le biais de temps immortel est souvent décrit comme une limite des études de cohorte, notamment celles dérivées de données médico-administratives.<sup>248</sup> Le biais de temps immortel est introduit lorsque le suivi comprend une période pendant laquelle l'issue à l'étude ne peut pas se produire ou est exclu de l'analyse en raison d'une définition incorrecte du temps de suivi.<sup>249</sup> Ce biais entrainera systématiquement une surestimation de l'incidence de la maladie chez les non exposés ce qui aura pour effet de sous-estimer le rapport des taux d'exposition. En conséquence, l'efficacité de l'intervention à prévenir l'issue à l'étude sera surestimée.<sup>249 250</sup> La définition de la population à l'étude nécessite que le patient ait au moins un enregistrement dans son DSE par année entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2019, limitant ainsi l'inclusion aux patients qui ont survécu jusqu'à l'année 2019. Ce critère d'inclusion était nécessaire afin de s'assurer que les individus avaient été suivis au cours de la période à l'étude afin de mesurer les antécédents médicaux, tels que les vaccinations antigrippales et les SAG, au cours des quatre saisons grippales

à l'étude. Ce critère était particulièrement important pour le troisième objectif de cette thèse qui était de mesurer l'impact de la vaccination répétée sur l'efficacité vaccinale de 2018-2019. Comme il n'était pas possible de procéder à plusieurs extractions à partir de la base de données source (i.e., base de données intégrée), nous avons donc utilisé la même population source pour effectuer toutes les analyses. De plus, ce critère d'inclusion n'a pas été appliqué de manière différentielle pour les individus vaccinés et les non vaccinés. Par ailleurs, tous les individus ont été suivis à partir du début de la saison grippale. Les individus ayant reçu un vaccin antigrippal au moins 14 jours avant le début de la saison grippale étaient considérés vaccinés dès le début de la période de suivi. Les individus ayant reçu un vaccin antigrippal au cours de la période de suivi étaient considérés vaccinés 14 jours après la date d'administration du vaccin. Pour être considéré exposé, donc vacciné, l'individu devait avoir reçu un vaccin antigrippal et ne pas avoir eu de consultation médicale pour un SAG spécifique à l'infection grippale lors des 14 jours suivants la date d'administration du vaccin. Un individu ayant l'issue à l'étude au cours des 14 jours suivants l'administration du vaccin était considéré non-exposé, donc non-vacciné. Tous les événements ayant eu lieu depuis le début de la période de suivi étaient considérés dans les analyses, et ce, de manière non différentielle pour les vaccinés et les non vaccinés. En conséquence, il est peu probable que le biais de temps immortel ait eu un impact sur les résultats de cette étude.

Je conclus cette thèse en affirmant que l'utilisation secondaire de ces données administratives de soins de santé n'a pas la capacité de remplacer les systèmes de surveillance active pour mesurer l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux en l'absence de données exhaustives sur la vaccination antigrippale, la confirmation de l'infection en laboratoire et la caractérisation antigénique des virus de la grippe. Ces bases de données ont le potentiel d'évaluer l'efficacité de terrain des vaccins antigrippaux dans les populations considérées à haut risque de complications à la suite de l'infection grippale, ainsi que dans les populations ayant des conditions de santé nécessitant un suivi médical soutenu et d'évaluer l'efficacité relative des différents types de vaccins antigrippaux ce qui est difficilement réalisable avec une surveillance active. Ces informations sont primordiales pour informer les recommandations de santé publique quant à l'utilisation des vaccins antigrippaux dans la population. Bien que restreindre la population à l'étude aux utilisateurs fréquents des soins de santé pourrait limiter l'impact du biais

d'information, il est peu probable que l'efficacité vaccinale dérivée de cette population soit représentative de celle observée dans la population générale, notamment en raison de l'état de santé de ces individus. En conséquence, l'utilisation des bases de données médico-administrative pour le calcul de l'efficacité vaccinale nécessite en premier lieu d'évaluer la validité des variables qui y sont dérivées. C'est pourquoi il serait fort pertinent de mener des études de validation afin d'estimer les paramètres de biais spécifiques de ces données ce qui permettrait de renforcer la qualité de la recherche et des résultats dérivés de ces données médico-administratives. Finalement, nos résultats sur l'impact de la vaccination répétée sur l'efficacité des vaccins antigrippaux s'ajoutent à l'ensemble croissant de la littérature selon laquelle l'immunité contre les virus de l'influenza est complexe et reste largement incomprise. Des études longitudinales sur des cohortes de naissance évaluant l'impact de la vaccination répétée et des antécédents d'infection grippale sur l'efficacité de terrain des vaccins contre la grippe saisonnière avec des données complètes sur l'infection par un virus spécifique et des données de sérologie permettraient de mieux comprendre l'immunité contre les virus de l'influenza, ce qui pourrait potentiellement révéler des stratégies pour augmenter l'efficacité du vaccin contre la grippe saisonnière. Jusqu'à ce que des vaccins antigrippaux universels efficaces ne soient disponibles et éliminent la nécessité d'une vaccination annuelle, la recommandation actuelle de la vaccination annuelle contre la grippe reste un bon moyen de se protéger et ainsi protéger les autres de l'infection et de ses complications.

## Références bibliographiques

1. Bresee JS, Fry AM, Sambhara S, et al. Inactivated Influenza Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, et al., eds. *Plotkin's Vaccines (Seventh Edition)*: Elsevier 2018:456-88.
2. Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P. Influenza Virus: Immunity and Vaccination Strategies. Comparison of the Immune Response to Inactivated and Live, Attenuated Influenza Vaccines. *Scandinavian Journal of Immunology* 2004;59(1):1-15. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0300-9475.2004.01382.x>
3. Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. *Vaccine* 2008;26 Suppl 4:D49-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.07.039> [published Online First: 2009/02/21]
4. Avian Influenza (bird flu) Government of Canada website: Government of Canada; 2022 [updated 2022-12-16. Available from: <https://inspection.canada.ca/animal-health/terrestrial-animals/diseases/reportable/avian-influenza/eng/1323990856863/1323991018946>.
5. Lin X, Lin F, Liang T, et al. Antibody Responsiveness to Influenza: What Drives It? *Viruses* 2021;13(7) doi: <https://doi.org/10.3390/v13071400> [published Online First: 2021/08/11]
6. Samji T. Influenza A: understanding the viral life cycle. *Yale Journal of Biology and Medicine* 2009;82(4):153-9. [published Online First: 2009/12/23]
7. Lambert LC, Fauci AS. Influenza vaccines for the future. *The New England journal of medicine* 2010;363(21):2036-44. doi: 10.1056/NEJMra1002842 [published Online First: 2010/11/19]
8. Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat Rev Microbiol* 2018;16(1):47-60. doi: 10.1038/nrmicro.2017.118 [published Online First: 2017/10/31]
9. Wu W, Metcalf JP. The Role of Type I IFNs in Influenza: Antiviral Superheroes or Immunopathogenic Villains? *Journal of Innate Immunity* 2020;12(6):437-47. doi: 10.1159/000508379
10. Iwasaki A, Pillai PS. Innate immunity to influenza virus infection. *Nature reviews Immunology* 2014;14(5):315-28. doi: 10.1038/nri3665 [published Online First: 2014/04/26]
11. Vaccine Adjuvants - For vaccination Research: Oz Biosciences; 2022 [Available from: <https://ozbiosciences.com/content/30-vaccine-adjuvants-vaccinationresearch>.
12. Patel MM, York IA, Monto AS, et al. Immune-mediated attenuation of influenza illness after infection: opportunities and challenges. *Lancet Microbe* 2021;2(12):e715-e25. doi: 10.1016/s2666-5247(21)00180-4 [published Online First: 2022/05/12]
13. Henry C, Palm AE, Krammer F, et al. From Original Antigenic Sin to the Universal Influenza Virus Vaccine. *Trends in immunology* 2018;39(1):70-79. doi: 10.1016/j.it.2017.08.003 [published Online First: 2017/09/05]
14. Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2017-2018 Canada, Ottawa, Ontario: Government of Canada, Public Health Agency of Canada; 2018 [76]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine-2017-2018.html>.

15. Influenza (seasonal) WHO website: World Health Organization; 2018 [Fact Sheet No.211:[Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.
16. Paget J, Staadegaard L, Wang X, et al. Global and national influenza-associated hospitalisation rates: Estimates for 40 countries and administrative regions. *J Glob Health* 2023;13:04003. doi: 10.7189/jogh.13.04003 [published Online First: 2023/01/27]
17. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine* 2021;39:A6-A14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.048>
18. Biggerstaff M, Cauchemez S, Reed C, et al. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC Infectious Diseases* 2014;14(1):480. doi: 10.1186/1471-2334-14-480
19. Pour les professionnels de la santé: grippe (influenza) Government of Canada website: Gouvernement du Canada, Public Health Agency of Canada; 2023 [updated 2023-02-08. Available from: [www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/grippe-influenza](http://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/grippe-influenza).
20. Overview of influenza monitoring in Canada Government of Canada website: Government of Canada, Public Health Agency of Canada; 2020 [updated 2020-05-22. Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/grippe-influenza/surveillance-influenza/propos-surveillance-influenza.html>.
21. U.S. Influenza Surveillance: Purpose and Methods CDC website: CDC, U.S. Department of Health & Human Services; 2021 [updated October 15, 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/overview.htm>
22. Nwosu A, Lee L, Schmidt K, et al. National Influenza Annual Report, Canada, 2020-2021, in the global context. *Canada communicable disease report* 2021;47(10):405-13. doi: 10.14745/ccdr.v47i10a02
23. FluWatch Sentinel Practitioner ILI Surveillance Program Government of Canada website: Government of Canada, Public Health Agency of Canada; 2021 [updated 2021-11-30. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/flu-influenza/influenza-surveillance/influenza-sentinel-recruiters.html>.
24. FluWatchers Government of Canada website: Government of Canada, Public Health Agency of Canada; 2021 [updated 2021-11-29. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/flu-influenza/fluwatcher.html>.
25. Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System (CAEFISS) Government of Canada website: Government of Canada, Public Health Agency of Canada; 2022 [updated 2022-01-17. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/canadian-adverse-events-following-immunization-surveillance-system-caefiss.html>.
26. Canadian National Vaccine Safety Network (CANVAS) - Influenza Safety Network CIRN website: CIRN; [Available from: <https://cirnetwork.ca/research-study/canvas/>.
27. Sentinel Network (SPSN) BC CDC website: Provincial Health Services Authority, BC Centre for Disease Control; 2022 [Available from: <http://www.bccdc.ca/Health-Info-Site/Pages/Diseases-Conditions/Flu-Influenza/Sentinel-Network-SPSN.aspx>.
28. Serious Outcomes Surveillance (SOS) Network CIRN website: Canadian Immunization Research Network; 2022 [Available from: <https://cirnetwork.ca/network/serious-outcomes/>.



29. Influenza Hospitalization Surveillance Network (FluSurv-NET) CDC website: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health & Human Services; 2021 [updated April 22, 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/influenza-hospitalization-surveillance.htm>.
30. Chaves SS, Lynfield R, Lindegren ML, et al. The US Influenza Hospitalization Surveillance Network. *Emerging infectious diseases* 2015;21(9):1543-50. doi: 10.3201/eid2109.141912
31. CDC's Influenza Vaccine Effectiveness Networks CDC website: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health & Human Services; 2022 [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/vaccine-effectiveness-networks.htm>.
32. US Flu VE Network CDC website: U.S. Department of Health & Human Services; 2021 [updated August 26, 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/us-flu-ve-network.htm> accessed October 2021.
33. Influenza and Other Viruses in the Acutely Ill (IVY) CDC website: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2021 [updated August 5, 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/ivy.htm>.
34. Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza WHO website: World Health Organization; 2013 [73]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506601>.
35. Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2021-2022 Canada, Ottawa, Ontario: Government of Canada, Public Health Agency of Canada; 2021 [70]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine-2021-2022.html>.
36. Luke CJ, Lakdawala SS, Subbarao K. 32 - Influenza Vaccine—Live. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, et al., eds. *Plotkin's Vaccines (Seventh Edition)*: Elsevier 2018:489-510.e7.
37. Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2022-2023 Canada, Ottawa, Ontario: Government of Canada, Public Health Agency of Canada; 2022 [78]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine-2022-2023.html>.
38. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2018;67(3):1-20. doi: 10.15585/mmwr.rr6703a1 [published Online First: 2018/08/25]
39. Siegrist C-A. 2 - Vaccine Immunology. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, et al., eds. *Plotkin's Vaccines (Seventh Edition)*: Elsevier 2018:16-34.e7.
40. Janeway, Masson, Murphy. *Immunobiologie de Janeway*. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur 2018.
41. Koutsakos M, Nguyen THO, Kedzierska K. With a Little Help from T Follicular Helper Friends: Humoral Immunity to Influenza Vaccination. *The Journal of Immunology* 2019;202(2):360. doi: 10.4049/jimmunol.1800986
42. Wiggins KB, Smith MA, Schultz-Cherry S. The Nature of Immune Responses to Influenza Vaccination in High-Risk Populations. *Viruses* 2021;13(6) doi: 10.3390/v13061109 [published Online First: 2021/07/03]

43. Zimmermann P, Curtis N. Factors That Influence the Immune Response to Vaccination. *Clinical microbiology reviews* 2019;32(2):e00084-18. doi: 10.1128/CMR.00084-18
44. Wen S, Wu Z, Zhong S, et al. Factors influencing the immunogenicity of influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2021;1-13. doi: 10.1080/21645515.2021.1875761 [published Online First: 2021/03/12]
45. Garçon N, Friede M. 6 - Evolution of Adjuvants Across the Centuries. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, et al., eds. *Plotkin's Vaccines (Seventh Edition)*: Elsevier 2018:61-74.e4.
46. Baylor NW, Marshall VB. Regulation and testing of vaccines. *Vaccines* 2013:1427-46. doi: 10.1016/B978-1-4557-0090-5.00073-2 [published Online First: 2012/11/07]
47. Potter CW, Oxford JS. Determinants of immunity to influenza infection in man. *British Medical Bulletin* 1979;35(1):69-75. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a071545
48. Ryu W-S. Chapter 4 - Diagnosis and Methods. *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses* 2017:47-62. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800838-6.00004-7>
49. Trombetta CM, Perini D, Mather S, et al. Overview of Serological Techniques for Influenza Vaccine Evaluation: Past, Present and Future. *Vaccines* 2014;2(4):707-34. doi: 10.3390/vaccines2040707
50. How Flu Vaccine Effectiveness and Efficacy are Measured CDC website: US Department of Health and Human Services, CDC; 2023 [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/effectivenessqa.htm>].
51. Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines FDA website: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research; 2007 [Available from: <https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Guidance-for-Industry--Clinical-Data-Needed-to-Support-the-Licensure-of-Seasonal-Inactivated-Influenza-Vaccines.pdf>].
52. WHO. Evaluation of influenza vaccine effectiveness: a guide to the design and interpretation of observational studies WHO website: World Health Organization; 2017 [Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255203>].
53. Ainslie KEC, Haber M, Orenstein WA. Challenges in estimating influenza vaccine effectiveness. *Expert Rev Vaccines* 2019 doi: 10.1080/14760584.2019.1622419 [published Online First: 2019/05/23]
54. Rothman KJ, Greenland S. Cohort Studies. *Modern Epidemiology*. 3rd Edition ed: Lippincott Williams & Wilkins 2008:100-10.
55. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Case-Control Studies. *Modern Epidemiology*: Lippincott Williams & Wilkins 2008:113-27.
56. Skowronski DM, Gilbert M, Tweed SA, et al. Effectiveness of vaccine against medical consultation due to laboratory-confirmed influenza: results from a sentinel physician pilot project in British Columbia, 2004-2005. *Canada communicable disease report = Releve des maladies transmissibles au Canada* 2005;31(18):181-91. [published Online First: 2006/05/04]
57. De Serres G, Skowronski DM, Wu XW, et al. The test-negative design: validity, accuracy and precision of vaccine efficacy estimates compared to the gold standard of randomised placebo-controlled clinical trials. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies*

- transmissibles = European communicable disease bulletin* 2013;18(37) doi: 10.2807/1560-7917.es2013.18.37.20585 [published Online First: 2013/10/02]
58. Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2013;31(17):2165-68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.02.053>
  59. Sullivan Sg Fau - Tchetgen Tchetgen EJ, - Cowling BJ. Theoretical Basis of the Test-Negative Study Design for Assessment of Influenza Vaccine Effectiveness. *Am J Epidemiol* 2016(1476-6256 (Electronic))
  60. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol* 1993;22(4):742-6. doi: 10.1093/ije/22.4.742 [published Online First: 1993/08/01]
  61. Savage RD, Winter AL, Rosella LC, et al. Strengths and limitations of assessing influenza vaccine effectiveness using routinely collected, passive surveillance data in Ontario, Canada, 2007 to 2012: balancing efficiency versus quality. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2015;20(16) [published Online First: 2015/05/09]
  62. Jackson ML, Rothman KJ. Effects of imperfect test sensitivity and specificity on observational studies of influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2015;33(11):1313-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.01.069>
  63. López Roa P, Catalán P, Giannella M, et al. Comparison of real-time RT-PCR, shell vial culture, and conventional cell culture for the detection of the pandemic influenza A (H1N1) in hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;69(4):428-31. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.11.007 [published Online First: 2011/03/15]
  64. Merckx J, Wali R, Schiller I, et al. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction. *Annals of internal medicine* 2017;167(6):394-409. doi: 10.7326/M17-0848
  65. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Validity in Epidemiologic Studies. *Modern Epidemiology*: Lippincott Williams & Wilkins 2008:128-46.
  66. Nichol KL, Mendelman P. Influence of clinical case definitions with differing levels of sensitivity and specificity on estimates of the relative and absolute health benefits of influenza vaccination among healthy working adults and implications for economic analyses. *Virus research* 2004;103(1-2):3-8. doi: 10.1016/j.virusres.2004.02.005 [published Online First: 2004/05/28]
  67. Orenstein EW, De Serres G, Haber MJ, et al. Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. *International Journal of Epidemiology* 2007;36(3):623-31. doi: 10.1093/ije/dym021
  68. De Smedt T, Merrall E, Macina D, et al. Bias due to differential and non-differential disease- and exposure misclassification in studies of vaccine effectiveness. *PLOS ONE* 2018;13(6):e0199180. doi: 10.1371/journal.pone.0199180
  69. WHO Manual for estimating the economic burden of seasonal influenza WHO website: World Health Organization; 2016 [Available from: [http://www.who.int/immunization/research/development/influenza\\_maternal\\_immunization/en/index2.html](http://www.who.int/immunization/research/development/influenza_maternal_immunization/en/index2.html)].
  70. Armed Forces Health Surveillance Center (AFHSC). AFHSC Standard Case Definitions: Influenza-Like Illness. In: (AFHSC) AFHSC, ed. AFHSC Standard Case Definitions. Falls Church, VA: Defense Health Agency, 2015, 2015.

71. Eick-Cost AA, Hunt DJ. Assessment of ICD-9-based case definitions for influenza-like illness surveillance. *Msmr* 2015;22(9):2-7. [published Online First: 2015/09/30]
72. Simonsen L. Commentary: Observational studies and the art of accurately measuring influenza vaccine benefits. *International Journal of Epidemiology* 2007;36(3):631-32. doi: 10.1093/ije/dym084
73. Ozasa K. The effect of misclassification on evaluating the effectiveness of influenza vaccines. *Vaccine* 2008;26(50):6462-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.06.039>
74. Allen JC, Toapanta FR, Chen W, et al. Understanding immunosenescence and its impact on vaccination of older adults. *Vaccine* 2020;38(52):8264-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.002>
75. McElhaney JE, Andrew MK, McNeil SA. Estimating influenza vaccine effectiveness: Evolution of methods to better understand effects of confounding in older adults. *Vaccine* 2017;35(46):6269-74. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.084 [published Online First: 2017/10/17]
76. Tadount F, Doyon-Plourde P, Rafferty E, et al. Is there a difference in the immune response, efficacy, effectiveness and safety of seasonal influenza vaccine in males and females? – A systematic review. *Vaccine* 2020;38(3):444-59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.091>
77. Lucyk K, Simmonds KA, Lorenzetti DL, et al. The association between influenza vaccination and socioeconomic status in high income countries varies by the measure used: a systematic review. *BMC medical research methodology* 2019;19(1):153. doi: 10.1186/s12874-019-0801-1 [published Online First: 2019/07/19]
78. Akpalu Y, Sullivan SJ, Regan AK. Association between health insurance coverage and uptake of seasonal influenza vaccine in Brazos County, Texas. *Vaccine* 2020 doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.01.029>
79. Wisniewski JM, Walker B. Association of Simulated Patient Race/Ethnicity With Scheduling of Primary Care Appointments. *JAMA Network Open* 2020;3(1):e1920010-e10. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20010
80. Kohl-Heckl WK, Schröter M, Dobos G, et al. Complementary medicine use and flu vaccination - A nationally representative survey of US adults. *Vaccine* 2021 doi: 10.1016/j.vaccine.2021.08.017 [published Online First: 2021/08/23]
81. Renschmidt C, Wichmann O, Harder T. Frequency and impact of confounding by indication and healthy vaccinee bias in observational studies assessing influenza vaccine effectiveness: a systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2015;15:429. doi: 10.1186/s12879-015-1154-y
82. Shrank WH, Patrick AR, Brookhart MA. Healthy user and related biases in observational studies of preventive interventions: a primer for physicians. *J Gen Intern Med* 2011;26(5):546-50. doi: 10.1007/s11606-010-1609-1 [published Online First: 2011/01/05]
83. Ferrara P, Mantovani LG. The Importance of Real-World Evidence in Understanding Influenza Vaccine Effectiveness. *2022* 2022;23(1) doi: 10.7175/fe.v23i1.1522 [published Online First: 2022-02-02]
84. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *Journal of Clinical Epidemiology* 2005;58(4):323-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2004.10.012>

85. Framework for FDA's real-world evidence program. In: Administration USFD, ed. FDA website: U.S. Food & Drug Administration, 2018.
86. Goldstein BA, Bhavsar NA, Phelan M, et al. Controlling for Informed Presence Bias Due to the Number of Health Encounters in an Electronic Health Record. *Am J Epidemiol* 2016;184(11):847-55. doi: 10.1093/aje/kww112 [published Online First: 2016/11/18]
87. Burcu M, Dreyer NA, Franklin JM, et al. Real-world evidence to support regulatory decision-making for medicines: Considerations for external control arms. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2020;29(10):1228-35. doi: 10.1002/pds.4975 [published Online First: 2020/03/11]
88. Phelan M, Bhavsar NA, Goldstein BA. Illustrating Informed Presence Bias in Electronic Health Records Data: How Patient Interactions with a Health System Can Impact Inference. *EGEMS (Wash DC)* 2017;5(1):22. doi: 10.5334/egems.243 [published Online First: 2018/06/23]
89. Weiskopf NG, Rusanov A, Weng C. Sick patients have more data: the non-random completeness of electronic health records. *AMIA Annu Symp Proc* 2013;2013:1472-77.
90. Rusanov A, Weiskopf NG, Wang S, et al. Hidden in plain sight: bias towards sick patients when sampling patients with sufficient electronic health record data for research. *BMC medical informatics and decision making* 2014;14(1):51. doi: 10.1186/1472-6947-14-51
91. Braveman PA, Cubbin C, Egerter S, et al. Socioeconomic status in health research: one size does not fit all. *Jama* 2005;294(22):2879-88. doi: 10.1001/jama.294.22.2879 [published Online First: 2005/12/15]
92. Chen C, Weider K, Konopka K, et al. Incorporation of socioeconomic status indicators into policies for the meaningful use of electronic health records. *J Health Care Poor Underserved* 2014;25(1):1-16. doi: 10.1353/hpu.2014.0040
93. CMAJ. Paying the PIPEDA. *Canadian Medical Association journal* 2003;169(1):5-7.
94. Price WN, 2nd, Cohen IG. Privacy in the age of medical big data. *Nature medicine* 2019;25(1):37-43. doi: 10.1038/s41591-018-0272-7 [published Online First: 2019/01/09]
95. Green A. Danish clinical databases: An overview. *Scandinavian journal of public health* 2011;39(7\_suppl):68-71. doi: 10.1177/1403494811402413
96. Lynge E, Sandegaard JL, Rebolj M. The Danish National Patient Register. *Scandinavian journal of public health* 2011;39(7\_suppl):30-33. doi: 10.1177/1403494811401482
97. Herrett E, Gallagher AM, Bhaskaran K, et al. Data Resource Profile: Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Int J Epidemiol* 2015;44(3):827-36. doi: 10.1093/ije/dyv098 [published Online First: 2015/06/08]
98. Reynolds MW, Bourke A, Dreyer NA. Considerations when evaluating real-world data quality in the context of fitness for purpose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020;29(10):1316-18. doi: 10.1002/pds.5010 [published Online First: 2020/05/07]
99. MED-ÉCHO Ministère de la Santé et des Services sociaux website: Gouvernement du Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux; 2016 [updated 2016/07/16. Available from: <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/documentation-sources-de-donnees-et-indicateurs/sources-de-donnees-et-metadonnees/med-echo/>.
100. Dossier santé québec Gouvernement du Québec website: Gouvernement du Québec; 2021 [Available from: <https://www.quebec.ca/sante/vos-informations-de-sante/dossier-sante-quebec/renseignements-disponibles>.



101. Candas B. Constitution et utilisation des banques de données intégrées en santé: tour d'horizon international des modèles et des pratiques exemplaires: Institut National de Santé Publique du Québec, 2016.
102. About ICES Resources 2023 [Available from: <https://www.ices.on.ca/About-ICES/About-ICES-Resources>].
103. Belongia EA, Simpson MD, King JP, et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis* 2016;16(8):942-51. doi: 10.1016/s1473-3099(16)00129-8 [published Online First: 2016/04/12]
104. Okoli GN, Racovitan F, Righolt CH, et al. Variations in seasonal influenza vaccine effectiveness due to study characteristics: A systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Open forum infectious diseases* 2020 doi: 10.1093/ofid/ofaa177
105. Vaccine Effectiveness: How Well Do the Flu Vaccines Work? CDC website: U.S. Department of Health & Human Services; 2018 [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/vaccineeffect.htm> accessed 29 may 2019.
106. Kasza J, Wolfe R, Schuster T. Assessing the impact of unmeasured confounding for binary outcomes using confounding functions. *International Journal of Epidemiology* 2017;46(4):1303-11. doi: 10.1093/ije/dyx023
107. King C, Beard J, Crampin AC, et al. Methodological challenges in measuring vaccine effectiveness using population cohorts in low resource settings. *Vaccine* 2015;33(38):4748-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.062>
108. Nørgaard M, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP. Confounding in observational studies based on large health care databases: problems and potential solutions – a primer for the clinician. *Clinical Epidemiology* 2017;9:185-93. doi: 10.2147/CLEP.S129879
109. Lipsitch M, Jha A, Simonsen L. Observational studies and the difficult quest for causality: lessons from vaccine effectiveness and impact studies. *International Journal of Epidemiology* 2016(1464-3685 (Electronic))
110. Monto AS, Malosh RE, Petrie JG, et al. The Doctrine of Original Antigenic Sin: Separating Good From Evil. *The Journal of Infectious Diseases* 2017;215(12):1782-88. doi: 10.1093/infdis/jix173
111. Belongia EA, Skowronski DM, McLean HQ, et al. Repeated annual influenza vaccination and vaccine effectiveness: review of evidence. *Expert Review of Vaccines* 2017;16(7):723-36. doi: 10.1080/14760584.2017.1334554
112. Morimoto N, Takeishi K. Change in the efficacy of influenza vaccination after repeated inoculation under antigenic mismatch: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2018;36(7):949-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.023>
113. Ramsay LC, Buchan SA, Stirling RG, et al. The impact of repeated vaccination on influenza vaccine effectiveness: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2019;17(1):9. doi: 10.1186/s12916-018-1239-8 [published Online First: 2019/01/11]
114. Francis T. On the doctrine of original antigenic sin. *Proc Am Philos Soc* 1960;104:572–78.
115. Skowronski DM, Chambers C, De Serres G, et al. Serial Vaccination and the Antigenic Distance Hypothesis: Effects on Influenza Vaccine Effectiveness During A(H3N2) Epidemics in Canada, 2010–2011 to 2014–2015. *The Journal of Infectious Diseases* 2017;215(7):1059-99. doi: 10.1093/infdis/jix074

116. Smith DJ, Forrest S, Ackley DH, et al. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999;96(24):14001-06.
117. McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, et al. Impact of Repeated Vaccination on Vaccine Effectiveness Against Influenza A(H3N2) and B During 8 Seasons. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014;59(10):1375-85. doi: 10.1093/cid/ciu680
118. Kwong JC, Chung H, Jung JK, et al. The impact of repeated vaccination using 10-year vaccination history on protection against influenza in older adults: a test-negative design study across the 2010/11 to 2015/16 influenza seasons in Ontario, Canada. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2020;25(1) doi: 10.2807/1560-7917.Es.2020.25.1.1900245 [published Online First: 2020/01/16]
119. Martínez-Baz I, Navascués A, Casado I, et al. Remaining effect of influenza vaccines received in prior seasons. *The Journal of Infectious Diseases* 2019 doi: 10.1093/infdis/jiz266
120. Nichols MK, Andrew MK, Ye L, et al. The Impact of Prior Season Vaccination on Subsequent Influenza Vaccine Effectiveness (VE) to Prevent Influenza-Related Hospitalizations over Four Influenza Seasons in Canada. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2018 doi: 10.1093/cid/ciy1009 [published Online First: 2018/12/07]
121. Saito N, Komori K, Suzuki M, et al. Dose-Dependent Negative Effects of Prior Multiple Vaccinations Against Influenza A and Influenza B Among Schoolchildren: A Study of Kamigoto Island in Japan During the 2011-2012, 2012-2013, and 2013-2014 Influenza Seasons. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2018;67(6):897-904. doi: 10.1093/cid/ciy202 [published Online First: 2018/03/13]
122. Foppa IM, Ferdinands JM, Chung J, et al. Vaccination History as a Confounder of Studies of Influenza Vaccine effectiveness. *Vaccine* 2019;100008. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2019.100008>
123. Patient Data Set Documentation v5.2. In: Solutions AH, ed. Allscripts Electronic Health Record: Allscripts Healthcare Solutions, 2016:9.
124. Boikos C, Imran M, Nguyen VH, et al. Effectiveness of the Cell-Derived Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine in Individuals at High Risk of Influenza Complications in the 2018-2019 US Influenza Season. *Open forum infectious diseases* 2021 doi: 10.1093/ofid/ofab167
125. Boikos C, Imran M, Nguyen VH, et al. Effectiveness of the Adjuvanted Influenza Vaccine in Older Adults at High Risk of Influenza Complications. *Vaccines* 2021;9(8):862. doi: 10.3390/vaccines9080862
126. Imran M, Puig-Barbera J, Ortiz JR, et al. Relative Effectiveness of MF59 Adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine vs Nonadjuvanted Vaccines During the 2019-2020 Influenza Season. *Open forum infectious diseases* 2022;9(5):ofac167. doi: 10.1093/ofid/ofac167 [published Online First: 2022/05/03]
127. Imran M, Ortiz JR, McLean HQ, et al. Relative Effectiveness of Cell-based Versus Egg-based Quadrivalent Influenza Vaccines in Children and Adolescents in the United States During

- the 2019-2020 Influenza Season. *The Pediatric infectious disease journal* 2022;41(9):769-74. doi: 10.1097/inf.0000000000003620 [published Online First: 2022/07/08]
128. Imran M, Ortiz JR, McLean HQ, et al. Relative Effectiveness of Cell-Based Versus Egg-Based Quadrivalent Influenza Vaccines in Adults During the 2019-2020 Influenza Season in the United States. *Open forum infectious diseases* 2022;9(10):ofac532. doi: 10.1093/ofid/ofac532 [published Online First: 20221012]
  129. Demographic and housing estimates 2018 American Community Survey 5-year estimates U.S. Census Bureau website: U.S. Census Bureau; 2018 [Available from: <https://data.census.gov/cedsci/table?d=ACS%205-Year%20Estimates%20Data%20Profiles&tid=ACSDP5Y2018.DP05>.
  130. Past Flu Seasons CDC website: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health & Human Services; 2022 [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/season/past-flu-seasons.htm>.
  131. Flannery B, Kondor RJG, Chung JR, et al. Spread of antigenically drifted influenza A(H3N2) viruses and vaccine effectiveness in the United States during the 2018-2019 season. *J Infect Dis* 2019 doi: 10.1093/infdis/jiz543 [published Online First: 2019/10/31]
  132. Kwong JC, Buchan SA, Chung H, et al. Can routinely collected laboratory and health administrative data be used to assess influenza vaccine effectiveness? Assessing the validity of the Flu and Other Respiratory Viruses Research (FOREVER) Cohort. *Vaccine* 2019 doi: 10.1016/j.vaccine.2019.06.011 [published Online First: 2019/06/22]
  133. Lochner KA, Wynne MA, Wheatcroft GH, et al. Medicare claims versus beneficiary self-report for influenza vaccination surveillance. *American journal of preventive medicine* 2015;48(4):384-91. doi: 10.1016/j.amepre.2014.10.016 [published Online First: 2015/02/24]
  134. Brown C, Clayton-Boswell H, Chaves SS, et al. Validity of parental report of influenza vaccination in young children seeking medical care. *Vaccine* 2011;29(51):9488-92. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.10.023 [published Online First: 2011/10/22]
  135. Irving SA, Donahue JG, Shay DK, et al. Evaluation of self-reported and registry-based influenza vaccination status in a Wisconsin cohort. *Vaccine* 2009;27(47):6546-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.08.050 [published Online First: 2009/09/05]
  136. Ogokeh CE, Campbell AP, Feldstein LR, et al. Comparison of Parental Report of Influenza Vaccination to Documented Records in Children Hospitalized With Acute Respiratory Illness, 2015-2016. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2021;10(4):389-97. doi: 10.1093/jpids/piaa110 [published Online First: 2020/10/13]
  137. King JP, McLean HQ, Belongia EA. Validation of self-reported influenza vaccination in the current and prior season. *Influenza and other respiratory viruses* 2018;12(6):808-13. doi: 10.1111/irv.12593 [published Online First: 2018/07/22]
  138. Fox MP, Lash TL, Greenland S. A method to automate probabilistic sensitivity analyses of misclassified binary variables. *Int J Epidemiol* 2005;34(6):1370-6. doi: 10.1093/ije/dyi184 [published Online First: 2005/09/21]
  139. Doyon-Plourde P, Fakh I, Tadount F, et al. Impact of influenza vaccination on healthcare utilization – A systematic review. *Vaccine* 2019 doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.051>



140. Govaert TM, Thijs Ct Fau - Masurel N, Masurel N Fau - Sprenger MJ, et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *The journal of the American Medical Association* 1994;272.21:1664-65.
141. Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2022-2023 Government of Canada website: Governemnt of Canada, Public Health Agency of Canada; 2022 [78]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine-2022-2023.html>.
142. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010(2):Cd004876. doi: 10.1002/14651858.CD004876.pub3 [published Online First: 2010/02/19]
143. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *The Lancet* 2005;366(9492):1165-74. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67339-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67339-4)
144. Chan TC, Fan-Ngai Hung I, Ka-Hay Luk J, et al. Effectiveness of influenza vaccination in institutionalized older adults: a systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association* 2014;15(3):226.e1-6. doi: 10.1016/j.jamda.2013.10.008 [published Online First: 2013/12/11]
145. Vu T, Farish S, Jenkins M, et al. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002;20(13):1831-36. doi: [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00041-5](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00041-5)
146. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj* 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919 [published Online First: 2016/10/14]
147. Jackson LA, Nelson JC, Benson P, et al. Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors. *Int J Epidemiol* 2006;35(2):345-52. doi: 10.1093/ije/dyi275 [published Online First: 2005/12/22]
148. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026 [published Online First: 2011/01/05]
149. Leval A, Hergens MP, Persson K, et al. Real-time real-world analysis of seasonal influenza vaccine effectiveness: method development and assessment of a population-based cohort in Stockholm County, Sweden, seasons 2011/12 to 2014/15. *Eurosurveillance* 2016;21(43):30381. doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.43.30381>
150. Hergens M-P, Baum U, Brytting M, et al. Mid-season real-time estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in persons 65 years and older in register-based surveillance, Stockholm County, Sweden, and Finland, January 2017. *Eurosurveillance* 2017;22(8):30469. doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.8.30469>
151. Havers F, Sokolow L, Shay DK, et al. Case-Control Study of Vaccine Effectiveness in Preventing Laboratory-Confirmed Influenza Hospitalizations in Older Adults, United States, 2010-2011. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016;63(10):1304-11. doi: 10.1093/cid/ciw512 [published Online First: 2016/10/30]

152. Fang YA, Chen CI, Liu JC, et al. Influenza Vaccination Reduces Hospitalization for Heart Failure in Elderly Patients with Chronic Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. *Acta Cardiol Sin* 2016;32(3):290-8. doi: 10.6515/acs20150424I [published Online First: 2016/06/09]
153. Souty C, Blanchon T, Bonmarin I, et al. Early estimates of 2014/15 seasonal influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-like illness in general practice using the screening method in France. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2015;11(7):1621-25. doi: 10.1080/21645515.2015.1046661
154. Falchi A, Souty C, Grisoni ML, et al. Field seasonal influenza vaccine effectiveness: evaluation of the screening method using different sources of data during the 2010/2011 French influenza season. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(11):2453-9. doi: 10.4161/hv.25513 [published Online First: 2013/07/03]
155. Simpson CR, Lone N, Kavanagh K, et al. Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness (SIVE): an observational retrospective cohort study - exploitation of a unique community-based national-linked database to determine the effectiveness of the seasonal trivalent influenza vaccine. *Health Services and Delivery Research* 2013 doi: 10.3310/hsdr01100
156. Sung L-C, Chen C-I, Fang Y-A, et al. Influenza vaccination reduces hospitalization for acute coronary syndrome in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: A population-based cohort study. *Vaccine* 2014;32(30):3843-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.04.064>
157. Lin H-C, Chiu H-F, Ho S-C, et al. Association of Influenza Vaccination and Reduced Risk of Stroke Hospitalization among the Elderly: A Population-Based Case-Control Study. *International journal of environmental research and public health* 2014;11(4) doi: 10.3390/ijerph110403639
158. Seo YB, Hong K-w, Kim IS, et al. Effectiveness of the influenza vaccine at preventing hospitalization due to acute lower respiratory infection and exacerbation of chronic cardiopulmonary disease in Korea during 2010–2011. *Vaccine* 2013;31(10):1426-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.10.024>
159. Seo YB, Suk Choi W, Hyeon Baek J, et al. Effectiveness of the influenza vaccine at preventing hospitalization due to acute exacerbation of cardiopulmonary disease in Korea from 2011 to 2012. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014;10(2):423-27. doi: 10.4161/hv.26858
160. Kafatos G, Pebody R, Andrews N, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing medically attended influenza infection in England and Wales during the 2010/2011 season: a primary care-based cohort study. *Influenza and other respiratory viruses* 2013;7(6):1175-80. doi: <https://doi.org/10.1111/irv.12163>
161. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, et al. Effectiveness of adjuvanted seasonal influenza vaccines (Inflexal V(®) and Flud(®)) in preventing hospitalization for influenza and pneumonia in the elderly: A matched case-control study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013;9(1):144-52. doi: 10.4161/hv.22231
162. Hottes TS, Skowronski DM, Hiebert B, et al. Influenza vaccine effectiveness in the elderly based on administrative databases: change in immunization habit as a marker for bias. *PLoS One* 2011;6(7):e22618. doi: 10.1371/journal.pone.0022618 [published Online First: 2011/08/06]

163. Kissling E, Valenciano M, Falcao J, et al. "I-MOVE" towards monitoring seasonal and pandemic influenza vaccine effectiveness: lessons learnt from a pilot multi-centric case-control study in Europe, 2008-9. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2009;14(44) [published Online First: 2009/11/28]
164. Ozasa K, Kawahito Y, Doi T, et al. Retrospective assessment of influenza vaccine effectiveness among the non-institutionalized elderly population in Japan. *Vaccine* 2006;24(14):2537-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.12.022>
165. Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet (London, England)* 2001;357(9261):1008-11. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04237-9 [published Online First: 2001/04/11]
166. Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, et al. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J* 2004;23(3):363-8. doi: 10.1183/09031936.04.00063504 [published Online First: 2004/04/07]
167. Lavallée P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M, et al. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke* 2002;33(2):513-8. doi: 10.1161/hs0202.102328 [published Online First: 2002/02/02]
168. Takahashi H, Tanaka Y, Ohyama T, et al. Evaluation of a mass influenza vaccination campaign. *Jpn J Infect Dis* 2001;54(5):184-8. [published Online First: 2001/12/26]
169. Crocetti E, Arniani S, Bordoni F, et al. Effectiveness of influenza vaccination in the elderly in a community in Italy. *Eur J Epidemiol* 2001;17(2):163-8. doi: 10.1023/a:1017978420601 [published Online First: 2001/10/16]
170. Deguchi Y, Nishimura K. Efficacy of Influenza Vaccine in Elderly Persons in Welfare Nursing Homes: Reduction in Risks of Mortality and Morbidity During an Influenza A (H3N2) Epidemic. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2001;56(6):M391-4. doi: 10.1093/gerona/56.6.m391 [published Online First: 2001/05/31]
171. Haq K, McElhaney JE. Immunosenescence: Influenza vaccination and the elderly. *Current opinion in immunology* 2014;29:38-42. doi: 10.1016/j.coi.2014.03.008 [published Online First: 2014/04/29]
172. Pera A, Campos C, Lopez N, et al. Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas* 2015;82:50-55.
173. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart (British Cardiac Society)* 2015;101(21):1738-47. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307691 [published Online First: 2015/08/28]
174. Hak E, Verheij T, Grobbee D, et al. Confounding by indication in non-experimental evaluation of vaccine effectiveness: the example of prevention of influenza complications. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2002;56(12):951-55. doi: 10.1136/jech.56.12.951
175. Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2017;35(36):4796-800. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.003>
176. Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme: from decision to implementation and monitoring. WHO website: Expanded Programme

- on Immunization (EPI) of the Department of Immunization, Vaccines and Biologicals.; 2014 [Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/111548>.
177. Doyon-Plourde P, Fortin É, Quach C. Evaluation of influenza case definitions for use in real world evidence research. *Canada Communicable Disease Report* 2022;48(9):392-5. doi: <https://doi.org/10.14745/ccdr.v48i09a03>
  178. Boikos C, Fischer L, O'Brien D, et al. Relative Effectiveness of Adjuvanted Trivalent Inactivated Influenza Vaccine Versus Egg-Derived Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccines and High-Dose Trivalent Influenza Vaccine in Preventing Influenza-Related Medical Encounters in US Adults ≥65 Years During the 2017-2018 and 2018-2019 Influenza Seasons. *Clinical Infectious Diseases* 2021 doi: 10.1093/cid/ciab152
  179. FluView Interactive CDC website: Centers for Disease Control and Prevention. ; 2021 [Available from: <https://gis.cdc.gov/grasp/fluview/fluportaldashboard.html> accessed January 2021.
  180. U.S. Influenza Surveillance System: Purpose and Methods CDC website: U.S. Department of Health & Human Services; 2020 [updated October 6, 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/overview.htm> accessed October 5, 2021.
  181. Feemster KA, Leckerman KH, Middleton M, et al. Use of Administrative Data for the Identification of Laboratory-Confirmed Influenza Infection: The Validity of Influenza-Specific ICD-9 Codes. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2013;2(1):63-6. doi: 10.1093/jpids/pis052 [published Online First: 2013/03/01]
  182. Yang TU, Cheong HJ, Song JY, et al. Age- and influenza activity-stratified case definitions of influenza-like illness: experience from hospital-based influenza surveillance in South Korea. *PLoS One* 2014;9(1):e84873. doi: 10.1371/journal.pone.0084873 [published Online First: 2014/01/30]
  183. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, et al. Clinical Signs and Symptoms Predicting Influenza Infection. *Archives of internal medicine* 2000;160(21):3243-47. doi: 10.1001/archinte.160.21.3243
  184. Doyon-Plourde P, Fortin É, Quach C. Evaluation of the 2018–2019 vaccine effectiveness against medically attended influenza-like illness using medical records and claims data. *Vaccine* 2022 doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.08.012>
  185. Glasheen WP, Cordier T, Gumpina R, et al. Charlson Comorbidity Index: ICD-9 Update and ICD-10 Translation. *Am Health Drug Benefits* 2019;12(4):188-97.
  186. Soong JTY, Kaubryte J, Liew D, et al. Dr Foster global frailty score: an international retrospective observational study developing and validating a risk prediction model for hospitalised older persons from administrative data sets. *BMJ open* 2019;9(6):e026759. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026759 [published Online First: 2019/06/24]
  187. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, et al. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol* 2006;35(2):337-44. doi: 10.1093/ije/dyi274 [published Online First: 2005/12/22]
  188. Skowronski DM, Sabaiduc S, Leir S, et al. Paradoxical clade- and age-specific vaccine effectiveness during the 2018/19 influenza A(H3N2) epidemic in Canada: potential imprint-regulated effect of vaccine (I-REV). *Eurosurveillance* 2019;24(46):1900585. doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.46.1900585>

189. Ferdinands JM, Gaglani M, Ghamande S, et al. Vaccine Effectiveness Against Influenza-Associated Hospitalizations Among Adults, 2018-2019, US Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network. *J Infect Dis* 2021;224(1):151-63. doi: 10.1093/infdis/jiaa772 [published Online First: 2020/12/19]
190. Estimated Flu-Related Illnesses, Medical visits, Hospitalizations, and Deaths in the United States - 2018-2019 Flu Season CDC website: U.S. Department of Health & Human Services; 2021 [updated September 29, 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2018-2019.html> accessed October 2021.
191. Xu X, Blanton L, Elal AIA, et al. Update: Influenza Activity in the United States During the 2018-19 Season and Composition of the 2019-20 Influenza Vaccine. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2019;68(24):544-51. doi: 10.15585/mmwr.mm6824a3 [published Online First: 2019/06/21]
192. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, et al. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2018;17(5):435-43. doi: 10.1080/14760584.2018.1471989 [published Online First: 2018/05/02]
193. Domnich A, Arata L, Amicizia D, et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017;35(4):513-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.12.011>
194. Flu Vaccination Coverage, United States, 2018-2019 CDC website: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019 [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/fluview/coverage-1819estimates.htm>.
195. Baltrusaitis K, Reed C, Sewalk K, et al. Healthcare-Seeking Behavior for Respiratory Illness Among Flu Near You Participants in the United States During the 2015–2016 Through 2018–2019 Influenza Seasons. *The Journal of Infectious Diseases* 2020 doi: 10.1093/infdis/jiaa465
196. Preliminary prevalence of influenza vaccination and location of the vaccination among currently employed non-military workers by industry Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS), 30 states, 2018 CDC website: U.S. Department of Health & Human Services; 2018 [updated May 14, 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/surveillance/brfss/documents/InfluenzaVaccinationPrevalenceandLocationbyIndustry.pdf> accessed October 2021.
197. Rolfes MA, Flannery B, Chung J, et al. Effects of Influenza Vaccination in the United States during the 2017-2018 Influenza Season. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2019 doi: 10.1093/cid/ciz075 [published Online First: 2019/02/05]
198. Linderman SL, Ellebedy AH, Davis C, et al. Influenza Immunization in the Context of Preexisting Immunity. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2021;11(11) doi: 10.1101/cshperspect.a040964 [published Online First: 2020/09/30]
199. Hoskins TW, Davies J, Smith AJ, et al. Assessment of inactivated influenza-A vaccine after three outbreaks of influenza A at Christ's hospital. *The Lancet* 1979;313(8106):33-35. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(79\)90468-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(79)90468-9)
200. Davies JR, Grilli EA. Natural or vaccine-induced antibody as a predictor of immunity in the face of natural challenge with influenza viruses. *Epidemiology and infection*

- 1989;102(2):325-33. doi: 10.1017/s0950268800030004 [published Online First: 1989/04/01]
201. Bartoszko JJ, McNamara IF, Aras OAZ, et al. Does consecutive influenza vaccination reduce protection against influenza: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2018;36(24):3434-44. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.04.049 [published Online First: 2018/05/05]
202. Castilla J, Portillo ME, Casado I, et al. Effectiveness of the current and prior influenza vaccinations in Northern Spain, 2018-2019. *Vaccine* 2020 doi: 10.1016/j.vaccine.2020.01.028 [published Online First: 2020/01/27]
203. Kissling E, Pozo F, Buda S, et al. Effectiveness of influenza vaccine against influenza A in Europe in seasons of different A(H1N1)pdm09 and the same A(H3N2) vaccine components (2016-17 and 2017-18). *Vaccine X* 2019;3:100042. doi: 10.1016/j.jvacx.2019.100042 [published Online First: 2019/10/30]
204. Valenciano M, Kissling E, Larrauri A, et al. Exploring the effect of previous inactivated influenza vaccination on seasonal influenza vaccine effectiveness against medically attended influenza: Results of the European I-MOVE multicentre test-negative case-control study, 2011/2012-2016/2017. *Influenza and other respiratory viruses* 2018;12(5):567-81. doi: 10.1111/irv.12562 [published Online First: 2018/04/17]
205. Saito N, Komori K, Suzuki M, et al. Negative impact of prior influenza vaccination on current influenza vaccination among people infected and not infected in prior season: A test-negative case-control study in Japan. *Vaccine* 2017;35(4):687-93. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.024 [published Online First: 2017/01/04]
206. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. Protection and Waning of Natural and Hybrid Immunity to SARS-CoV-2. *The New England journal of medicine* 2022;386(23):2201-12. doi: 10.1056/NEJMoa2118946 [published Online First: 2022/05/26]
207. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Association of Prior SARS-CoV-2 Infection With Risk of Breakthrough Infection Following mRNA Vaccination in Qatar. *Jama* 2021;326(19):1930-39. doi: 10.1001/jama.2021.19623
208. Jackson ML, Scott E, Kuypers J, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus across five influenza seasons among adults and children one year of age and older - Washington State, 2011/12 - 2015/16. *J Infect Dis* 2020 doi: 10.1093/infdis/jiaa331 [published Online First: 2020/06/20]
209. Jackson ML, Starita L, Kiniry E, et al. Incidence of medically attended acute respiratory illnesses due to respiratory viruses across the life course during the 2018/19 influenza season. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021 doi: 10.1093/cid/ciab131 [published Online First: 2021/02/17]
210. Kissling E, Pozo F, Buda S, et al. Low 2018/19 vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) among 15-64-year-olds in Europe: exploration by birth cohort. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2019;24(48) doi: 10.2807/1560-7917.Es.2019.24.48.1900604 [published Online First: 2019/12/05]
211. Garten R BL, Elal AI, et al. . Update: Influenza Activity in the United States During the 2017–18 Season and Composition of the 2018–19 Influenza Vaccine. *MMWR Morbidity and*



- mortality weekly report* 2018;67:634-42. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6722a4>
212. Blanton L, Alabi N, Mustaquim D, et al. Update: Influenza Activity in the United States During the 2016-17 Season and Composition of the 2017-18 Influenza Vaccine. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2017;66(25):668-76. doi: 10.15585/mmwr.mm6625a3 [published Online First: 2017/07/01]
  213. Davlin SL, Blanton L, Kniss K, et al. Influenza Activity - United States, 2015-16 Season and Composition of the 2016-17 Influenza Vaccine. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2016;65(22):567-75. doi: 10.15585/mmwr.mm6522a3 [published Online First: 2016/06/10]
  214. Jackson ML, Scott E, Kuypers J, et al. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Across Five Influenza Seasons Among Adults and Children One Year of Age and Older—Washington State, 2011/2012–2015/2016. *The Journal of Infectious Diseases* 2021;223(1):147-56. doi: 10.1093/infdis/jiaa331
  215. Bodewes R, de Mutsert G, van der Klis FR, et al. Prevalence of antibodies against seasonal influenza A and B viruses in children in Netherlands. *Clinical and vaccine immunology : CVI* 2011;18(3):469-76. doi: 10.1128/cvi.00396-10 [published Online First: 2011/01/07]
  216. Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, et al. Beyond Antigenic Match: Possible Agent-Host and Immuno-epidemiological Influences on Influenza Vaccine Effectiveness During the 2015-2016 Season in Canada. *J Infect Dis* 2017;216(12):1487-500. doi: 10.1093/infdis/jix526 [published Online First: 2017/10/14]
  217. Budd AP, Beacham L, Smith CB, et al. Birth Cohort Effects in Influenza Surveillance Data: Evidence That First Influenza Infection Affects Later Influenza-Associated Illness. *The Journal of Infectious Diseases* 2019;220(5):820-29. doi: 10.1093/infdis/jiz201
  218. Brouwer AF, Balmaseda A, Gresh L, et al. Birth cohort relative to an influenza A virus's antigenic cluster introduction drives patterns of children's antibody titers. *PLoS Pathog* 2022;18(2):e1010317. doi: 10.1371/journal.ppat.1010317 [published Online First: 2022/02/23]
  219. Flannery B, Smith C, Garten RJ, et al. Influence of Birth Cohort on Effectiveness of 2015-2016 Influenza Vaccine Against Medically Attended Illness Due to 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus in the United States. *J Infect Dis* 2018;218(2):189-96. doi: 10.1093/infdis/jix634 [published Online First: 2018/01/24]
  220. Worobey M, Plotkin S, Hensley SE. Influenza Vaccines Delivered in Early Childhood Could Turn Antigenic Sin into Antigenic Blessings. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020 doi: 10.1101/cshperspect.a038471 [published Online First: 2020/01/23]
  221. Estimates of deaths associated with seasonal influenza - United States, 1976-2007. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2010;59(33):1057-62. [published Online First: 2010/08/28]
  222. Skowronski DM, Hottes TS, McElhaney JE, et al. Immuno-epidemiologic correlates of pandemic H1N1 surveillance observations: higher antibody and lower cell-mediated immune responses with advanced age. *J Infect Dis* 2011;203(2):158-67. doi: 10.1093/infdis/jiq039 [published Online First: 2011/02/04]

223. Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-Reactive Antibody Responses to the 2009 Pandemic H1N1 Influenza Virus. *New England Journal of Medicine* 2009;361(20):1945-52. doi: 10.1056/NEJMoa0906453
224. Suarez Castillo M, Khaoua H, Courtejoie N. Vaccine-induced and naturally-acquired protection against Omicron and Delta symptomatic infection and severe COVID-19 outcomes, France, December 2021 to January 2022. *Eurosurveillance* 2022;27(16):2200250. doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.16.2200250>
225. Stamatatos L, Czartoski J, Wan YH, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science (New York, NY)* 2021;372(6549):1413-8. doi: 10.1126/science.abg9175 [published Online First: 2021/03/27]
226. Hall V, Foulkes S, Insalata F, et al. Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 Vaccination and Previous Infection. *New England Journal of Medicine* 2022;386(13):1207-20. doi: 10.1056/NEJMoa2118691
227. Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science (New York, NY)* 2021;372(6549):1418-23. doi: 10.1126/science.abh1282
228. Fox A, Carolan L, Leung V, et al. Opposing Effects of Prior Infection versus Prior Vaccination on Vaccine Immunogenicity against Influenza A(H3N2) Viruses. *Viruses* 2022;14(3) doi: 10.3390/v14030470
229. Moody MA, Zhang R, Walter EB, et al. H3N2 Influenza Infection Elicits More Cross-Reactive and Less Clonally Expanded Anti-Hemagglutinin Antibodies Than Influenza Vaccination. *PLOS ONE* 2011;6(10):e25797. doi: 10.1371/journal.pone.0025797
230. Shannon I, White CL, Yang H, et al. Differences in Influenza-Specific CD4 T-Cell Mediated Immunity Following Acute Infection Versus Inactivated Vaccination in Children. *J Infect Dis* 2021;223(12):2164-73. doi: 10.1093/infdis/jiaa664 [published Online First: 2020/10/20]
231. Eidem S, Tete SM, Jul-Larsen Å, et al. Persistence and avidity maturation of antibodies to A(H1N1)pdm09 in healthcare workers following repeated annual vaccinations. *Vaccine* 2015;33(33):4146-54. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.05.081 [published Online First: 2015/06/10]
232. Hoft DF, Lottenbach K, Goll JB, et al. Priming Vaccination With Influenza Virus H5 Hemagglutinin Antigen Significantly Increases the Duration of T cell Responses Induced by a Heterologous H5 Booster Vaccination. *J Infect Dis* 2016;214(7):1020-9. doi: 10.1093/infdis/jiw310 [published Online First: 2016/07/23]
233. Lu PJ, Srivastav A, Santibanez TA, et al. Trends in place of early-season influenza vaccination among adults, 2014-15 through 2018-19 influenza seasons-The importance of medical and nonmedical settings for vaccination. *American journal of infection control* 2021;49(5):555-62. doi: 10.1016/j.ajic.2020.09.016 [published Online First: 2020/10/11]
234. National and State-Level Place of Flu Vaccination among Vaccinated Adults in the United States, 2014-2015 Flu Season CDC website: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD); 2018 [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/fluview/place-vaccination-2014-15.htm>].
235. National Early-Season Flu Vaccination Coverage, United States, November 2017 CDC website: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization



- and Respiratory Diseases (NCIRD); 2018 [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/fluview/nifs-estimates-nov2017.htm>].
236. Santibanez TA, Vogt TM, Zhai Y, et al. Place of influenza vaccination among children--United States, 2010-11 through 2013-14 influenza seasons. *Vaccine* 2016;34(10):1296-303. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.01.032 [published Online First: 2016/02/07]
  237. Fonzi V, Thapa K, Luitel K, et al. Using Influenza Vaccination Location Data from the 2018 Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) to Expand COVID-19 Vaccination Coverage. *International journal of environmental research and public health* 2021;18(15) doi: 10.3390/ijerph18157753 [published Online First: 2021/08/08]
  238. Greene SK, Shi P, Dutta-Linn MM, et al. Accuracy of data on influenza vaccination status at four Vaccine Safety Datalink sites. *American journal of preventive medicine* 2009;37(6):552-5. doi: 10.1016/j.amepre.2009.08.022 [published Online First: 2009/12/01]
  239. Sy LS, Liu IL, Solano Z, et al. Accuracy of influenza vaccination status in a computer-based immunization tracking system of a managed care organization. *Vaccine* 2010;28(32):5254-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.05.061 [published Online First: 2010/06/18]
  240. Ariza M, Guerrisi C, Souty C, et al. Healthcare-seeking behaviour in case of influenza-like illness in the French general population and factors associated with a GP consultation: an observational prospective study. *BJGP Open* 2017;1(4):bjgpopen17X101253-bjgpopen17X53. doi: 10.3399/bjgpopen17X101253
  241. Biggerstaff M, Jhung MA, Reed C, et al. Influenza-like Illness, the Time to Seek Healthcare, and Influenza Antiviral Receipt During the 2010–2011 Influenza Season—United States. *The Journal of Infectious Diseases* 2014;210(4):535-44. doi: 10.1093/infdis/jiu224
  242. Allen EM, Call KT, Beebe TJ, et al. Barriers to Care and Health Care Utilization Among the Publicly Insured. *Med Care* 2017;55(3):207-14. doi: 10.1097/mlr.0000000000000644 [published Online First: 2016/09/01]
  243. Jackson ML, Phillips CH, Benoit J, et al. The impact of selection bias on vaccine effectiveness estimates from test-negative studies. *Vaccine* 2018;36(5):751-57. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.022 [published Online First: 2017/12/20]
  244. Ma W, Huo X, Zhou M. The healthcare seeking rate of individuals with influenza like illness: a meta-analysis. *Infect Dis (Lond)* 2018;50(10):728-35. doi: 10.1080/23744235.2018.1472805 [published Online First: 2018/07/17]
  245. Manski RJ, Moeller JF, Chen H, et al. Patterns of older Americans' health care utilization over time. *Am J Public Health* 2013;103(7):1314-24. doi: 10.2105/ajph.2012.301124 [published Online First: 2013/05/18]
  246. VanderWeele TJ, Shpitser I. On the definition of a confounder. *Ann Stat* 2013;41(1):196-220. doi: 10.1214/12-aos1058 [published Online First: 2013/02/01]
  247. Ogburn EL, VanderWeele TJ. On the nondifferential misclassification of a binary confounder. *Epidemiology* 2012;23(3):433-9. doi: 10.1097/EDE.0b013e31824d1f63 [published Online First: 2012/03/28]
  248. Prada-Ramallal G, Takkouche B, Figueiras A. Bias in pharmacoepidemiologic studies using secondary health care databases: a scoping review. *BMC medical research methodology* 2019;19(1):53. doi: 10.1186/s12874-019-0695-y

249. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *Am J Epidemiol* 2008;167(4):492-9. doi: 10.1093/aje/kwm324 [published Online First: 2007/12/07]
250. Levesque LE, Hanley JA, Kezouh A, et al. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. *BMJ: British Medical Journal* 2010;340(7752):907-11.

