



Impact de l'ajout de nouveaux vaccins, des retards vaccinaux et des méthodes de collecte de l'information vaccinale sur l'estimation de la couverture vaccinale à 24 mois.

Thèse

Marilou Kiely

Doctorat en épidémiologie
Philosophiæ doctor (Ph. D.)

Québec, Canada

© Marilou Kiely, 2019

**Impact de l'ajout de nouveaux vaccins, des retards
vaccinaux et des méthodes de collecte de l'information
vaccinale sur l'estimation de la couverture vaccinale à
24 mois.**

Thèse

Marilou, Kiely

Sous la direction de :

Gaston De Serres, directeur de recherche

Denis Talbot, codirecteur de recherche

Résumé

L'impact des programmes de vaccination repose, en partie, sur la proportion des personnes ciblées qui reçoivent les vaccins recommandés, soit la couverture vaccinale. Au Québec dans les dix dernières années, le programme de vaccination chez les enfants avant l'âge de 24 mois a subi plusieurs changements, qui peuvent avoir eu un impact sur les couvertures vaccinales et les retards vaccinaux. Un retard vaccinal à une visite influence l'administration à temps des doses subséquentes. Plusieurs études ont documenté l'impact d'un retard à la première visite sur le statut vaccinal, mais l'impact des retards aux autres visites a été peu décrit. Depuis 2006, des enquêtes postales sont réalisées à tous les deux ans auprès d'enfants de 1 an et 2 ans afin d'évaluer la couverture vaccinale. Ces enquêtes prévoient jusqu'à 4 contacts auprès des participants potentiels pour maximiser la participation ainsi qu'une validation auprès des vaccinateurs des données vaccinales obtenues avec le carnet pour les enfants avec un statut vaccinal incomplet. Nous avons utilisé les données des enquêtes de 2006 à 2016 afin d'évaluer l'impact de l'ajout de nouveaux vaccins, des retards vaccinaux et des méthodes de collecte de l'information vaccinale sur l'estimation de la couverture vaccinale. Les analyses ont été réalisées auprès de 7183 enfants nés au Québec, dont 3508 enfants de la cohorte 2 ans.

Nous avons observé que la couverture vaccinale à 24 mois pour les antigènes présents au calendrier depuis 2006 n'a pas diminué avec l'ajout des nouveaux antigènes et qu'elle a même augmenté pour les enquêtes réalisées en 2014 et 2016. En 2016, la couverture vaccinale à l'âge de 24 mois pour les antigènes déjà au programme était de 88,3 % et de 78,2 % lorsque tous les antigènes étaient considérés. La couverture vaccinale pour les nouveaux antigènes augmentait progressivement après leur introduction, mais demeurait inférieure à celle pour les antigènes déjà au programme.

Nous avons également observé que la prévalence des retards vaccinaux augmentait selon les visites prévues à 2, 4, 6 et 12 mois et que l'impact des retards vaccinaux sur le statut vaccinal à l'âge de 24 mois était important pour les visites de vaccination après celle de 2 mois. Parmi les enfants avec un statut vaccinal incomplet à 24 mois, 16,1 % étaient attribuables à un retard à 2 mois, 10,6 % à un retard à 4 mois, 14,0 % à un retard à 6 mois et 31,8 % à un retard à 12 mois. Toutefois, environ les trois quarts des enfants qui présentaient un retard à la visite de 2 mois avaient un retard à une visite subséquente. Des facteurs associés à un statut vaccinal incomplet à 24 mois et à la présence de retards vaccinaux ont été identifiés afin de définir les populations les plus vulnérables qui pourraient bénéficier d'un suivi particulier.

En se basant seulement sur les données du carnet, la couverture vaccinale aurait été sous-estimée de 5,5 % à 23,7 % dépendamment de l'année de l'enquête. Nous avons aussi comparé la couverture vaccinale à 24 mois entre les répondants à chacune des 4 étapes de la collecte des données. La proportion d'enfants complètement

vaccinés était significativement plus élevée de 7,8 % chez les enfants des parents ayant répondu au 1^{er} contact comparativement à ceux ayant répondu au 3^e contact, mais seulement 2,1 % plus élevée que celle estimée parmi tous les répondants. L'ajout de répondants à chacune des étapes a permis d'augmenter le taux de réponse de l'enquête, mais a eu un impact limité sur la validité des estimés.

Pour terminer, les enquêtes de couverture vaccinale sont essentielles pour évaluer la pénétration des programmes de vaccination et leur évolution dans le temps. L'évaluation des retards vaccinaux permet d'avoir un meilleur portrait de la vulnérabilité de la population. Il faudrait également considérer les autres visites dans la planification des interventions visant à réduire les délais dans l'administration des vaccins en plus de la visite de 2 mois. La validation des données de vaccination auprès d'autres sources doit être poursuivie afin de limiter la possibilité d'un biais d'information, mais peut être restreinte aux enfants avec un statut incomplet. Afin de mieux évaluer les bénéfices de réaliser plusieurs tentatives de contacts, il serait utile que les enquêtes de couverture vaccinales similaires à celle réalisée dans le cadre de ce projet présentent la couverture vaccinale estimée auprès des répondants à chacune des étapes.

Abstract

The impact of vaccination programs depends upon the proportion of the target population who have received the recommended vaccines, i.e. vaccination coverage. In Quebec (Canada), during the last ten years, many new vaccines were added in the vaccination schedule for children under 24 months of age and this may have decreased the vaccination coverage and increased vaccine delays. Vaccine delay at one visit had an impact of on-time administration of subsequent doses. Many studies had shown that vaccine delays at first vaccines on the vaccination status, but there are scarce data regarding the impact of vaccine delays at other visits. Since 2006, vaccination coverage surveys are conducted every two years among children aged 1 and 2 years of age. These studies included up to four attempts to contact eligible individuals and data from vaccine booklets were supplemented by data from vaccine providers for children with missing doses. We used data collected from 2006 to 2016 to evaluate the impact of the addition of new vaccines in the early childhood schedule, the impact of vaccine delays and the impact of methods used to collect vaccination information. Analyses were realised with the 7183 children born in Québec; including 3508 children from the 2-year cohort.

We observed that vaccination coverage by 24 months did not decrease with the addition of new vaccines for antigens included in the schedule since 2006 and was in fact higher in 2014 and 2016. In 2016, vaccination coverage for antigens in the schedule since 2006 was of 88.3% and of 78.2% including all recommended antigens. The vaccination coverage for new antigens increased rapidly after their introduction but remained lower than vaccination coverage for antigens in the schedule since 2006.

We observed that the prevalence of vaccine delays increased by vaccination visits at 2, 4, 6 and 12 months and that the impact of vaccine delays on incomplete vaccination status by 24 months was important for delays after the 2-month visit. Among children with an incomplete vaccination status by 24 months, 16.1% were attributable with a first vaccine delay (2 mois), 10.6% at 4 months, 14.0% at 6 months and 31.8% at 12 months. However, about 75% of children with a vaccine delay at 2 months also had vaccine delays at later visits. Factors associated with an incomplete vaccination status by 24 months and with vaccine delays were assessed to identify more vulnerable populations who may required a particular follow-up.

Without validation among vaccine providers in our study, the vaccination coverage by 24 months would have been underestimated from 5.5% to 23.7 depending on the survey year. We have compared vaccination coverage by 24 months between each contacts among potential respondents. We observed that the proportion fully vaccinated by 24 months of age was significantly 7.8% higher in children whose parents responded to the first rather than the third contact, but it was only 2.1% higher when comparing respondents to contact 1 and all

respondents. Conducting multiple contact attempts increased the overall response rate, but had limited impact on the validity of estimates.

To conclude, vaccination coverage studies are essential to evaluate the impact of vaccination programs and trends over the years. Monitoring of vaccine delays provide more information regarding the susceptibility of the population. Intervention to improve timeliness should address delays at each visit and not only focus on the first visit. In addition, validation of vaccination data among other sources is necessary to limit the presence of information bias in vaccination coverage studies, but may be restricted to children incompletely vaccinated. To better evaluate the benefit of multiple contacts it would be useful for future similar vaccination surveys to present the coverage obtained from respondents to each contact.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract.....	v
Table des matières	vii
Liste des abréviations	ix
Liste des tableaux.....	xi
Liste des figures.....	xii
Remerciements.....	xiii
Avant-propos	xiv
Introduction	1
Chapitre 1 : Recension des écrits.....	3
1.1 Définitions utilisées pour mesurer les couvertures vaccinales et les retards vaccinaux.....	3
1.2 Déterminants des couvertures vaccinales et des retards vaccinaux	5
1.3 Impact des retards vaccinaux.....	7
1.4 Validation des données sur la vaccination et méthodes d'enquête	8
1.5 Survol des théories sur l'association entre le taux de réponse et le biais de sélection	12
Chapitre 2 : Objectifs et méthodologie.....	14
2.1 Objectifs	14
2.1.1 Objectifs pour l'article 1	14
2.1.2 Objectifs pour l'article 2.....	14
2.1.3 Objectifs pour l'article 3.....	15
2.2 Méthodes.....	15
2.2.1 Devis, population et collecte des données des études de couverture vaccinale réalisées au Québec.....	15
2.2.2 Variables utilisées pour l'analyse dans chacun des articles.....	19
2.2.3 Calcul de puissance et taille d'échantillon :	22
2.2.4 Traitement des données manquantes :	23
2.2.5 Considérations éthiques :	24
2.2.6 Analyses spécifiques au premier article: « Impact of the addition of new vaccines in the early childhood schedule on vaccine coverage by 24 months of age from 2006 to 2016 in Quebec, Canada »	25
2.2.7 Analyses spécifiques au deuxième article: « Impact of vaccine delays at the 2, 4, 6 and 12 month visits on incomplete vaccination status by 24 months of age in Quebec, Canada »	27
2.2.8 Analyses spécifiques au troisième article: « Impact of using multiple sources of information and multiple contacts on the estimation of vaccination coverage by 24 months of age in Quebec, Canada. .	34
Chapitre 3: Impact of the addition of new vaccines in the early childhood schedule on vaccination coverage by 24 months of age from 2006 to 2016 in Quebec, Canada:	38
3.1 Résumé	40
3.2 Abstract	41
3.3 Introduction.....	42
3.4 Methods.....	42
3.5 Results	45
3.6 Discussion	46

3.7 Conclusion.....	48
Chapitre 4: Impact of vaccine delays at the 2, 4, 6 and 12 month visits on incomplete vaccination status by 24 months of age, Quebec, Canada	60
4.1 Résumé	62
4.2 Abstract	63
4.3 Background	64
4.4 Methods.....	64
4.5 Results	67
4.6 Discussion	69
4.7 Conclusion:.....	71
Chapitre 5: Children vaccination coverage surveys: impact of multiple source of information and multiple contacts.	89
5.1 Résumé	91
5.2 Abstract	92
5.3 Introduction.....	93
5.4 Methods.....	94
5.5 Results	96
5.6 Discussion	97
5.7 Conclusion :.....	99
Chapitre 6 : Discussion	112
6.1 Résumé des principaux résultats	112
6.2 Cohérence avec les données disponibles dans la littérature et interprétation des résultats	114
6.3 Principales limites des enquêtes de couverture vaccinale et de l'analyse réalisée	117
6.3.1 Limites pour la validité interne des enquêtes	117
6.3.2 Limites pour la validité externe de l'étude	122
6.4 Orientations futures	122
Conclusion	125
Bibliographie.....	126
Annexe 1.....	137
Définitions utilisées pour l'évaluation des couvertures vaccinales et des retards vaccinaux	137
Annexe 2.....	139
Antigènes, nombre de doses requises et critères de validité pour le calcul des couvertures vaccinales complètes pour chaque cohorte.....	139
Annexe 3.....	141
Calendrier de vaccination utilisé au Québec en 2016.....	141
Annexe 4.....	143
Stratégie de recherche dans les bases de données pour la revue de littérature	143
Annexe 5 :	147
Résumé des estimés pour les déterminants des couvertures vaccinales et des retards vaccinaux identifiés dans la littérature	147
Annexe 6.....	156
Types d'erreurs dans les enquêtes et stratégies utilisées afin de les minimiser	156
Annexe 7 : Lien vers le questionnaire d'enquête utilisé en 2016	158

Liste des abréviations

En français :

CAIQ : Commission d'accès à l'information du Québec
CISSS : Centres intégrés de santé et de services sociaux
CIUSSS : Centres intégrés universitaires de santé et de services sociaux
CSSS : Centres de santé et de services sociaux
DCaT : Vaccin contre la diphtérie, la coqueluche acellulaire et le tétanos
DCaT-VPI-Hib : Vaccin contre la diphtérie, la coqueluche acellulaire, le tétanos, la poliomyélite et l'*Haemophilus Influenzae* de type b
DCaT-HB-VPI-Hib : Vaccin contre la diphtérie, la coqueluche acellulaire, le tétanos, l'hépatite B, la poliomyélite et l'*Haemophilus Influenzae* de type b
FA : Fraction attribuable
FIPA : Fichier d'inscription des personnes assurées
FN : Faux négatifs
FP : Faux positifs
HB : Vaccin contre l'hépatite B
IC : Intervalle de confiance
Men-C-C : Vaccin conjugué contre le méningocoque de sérogroupe C
OM : Occasions manquées
PIQ : Protocole d'immunisation du Québec
Pneu-C : vaccin conjugué contre le pneumocoque
RC : Rapport de cote
RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec
Rota : Vaccin contre le rotavirus
RR : Risque relatif
RRO : Vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons
RROV : Vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle
Var : Vaccin contre la varicelle
VIF : Facteurs d'inflation de la variance
VN : Vrais négatifs
VP : Vrais positifs
VPN : Valeur prédictive négative
VPP : Valeur prédictive positive

En anglais :

AIC : Akaike information criterion
ARp : Attributable risk in the population
CI : Confidence interval
DTaP-IPV-Hib : Diphtheria, tetanus, acellular pertussis, polio virus and *Haemophilus Influenzae* type b vaccine
DTaP-IPV-Hib-HB : Diphtheria, tetanus, acellular pertussis, polio virus, *Haemophilus Influenzae* type b vaccine and hepatitis B vaccine
Men-C-C : Meningococcal conjugate vaccine strain C

MMR : Measles, mumps and rubella vaccine
MMRV : Measles, mumps, rubella and varicella vaccine
NACI : National Advisory Committee on Immunization
OR : Odds ratio
PCV : Pneumococcal conjugate vaccine
Rota : Rotavirus vaccine
RR : Risk ratio
SC : Schwartz criterion
UTD : Up-to-date
VB : Vaccine booklets
VC : Vaccination coverage
VC-Common : Vaccination coverage for common antigens from 2006 to 2016
VC-All : Vaccination coverage for all antigens included in the vaccine schedule each year
VPD : Vaccine-preventable diseases

Liste des tableaux

Tableau 2.1 Cohortes ciblées, taux de réponse et nombre d'enfants inclus dans l'analyse selon l'année de l'enquête, 2006 à 2016.	16
Tableau 2.2 Calendriers de vaccination recommandé au Québec avant l'âge de 24 mois et critères de validation selon l'année de l'enquête, 2006-2016.	20
Tableau 2.3 Variables indépendantes utilisées dans l'analyse.....	21
Tableau 2.4 Calcul de puissance cohorte 2 ans nés au Québec en utilisant un RC de 2,5:.....	23
Tableau 2.5 Calcul de puissance cohorte 2 ans nés au Québec en utilisant un RC plus conservateur de 2 : .	23
Tableau 2.6 Facteurs potentiellement confondants de l'association entre les retards vaccinaux et le statut vaccinal à 24 mois	29
Tableau 2.7 Périodes allouées à chacune des étapes de la collecte des données selon l'année de l'enquête de 2008 à 2016.	36
Tableau 2.8 Tableau deux par deux pour la comparaison des informations vaccinales provenant du carnet de vaccination avec celles provenant des vaccinateurs ou des dossiers médicaux.....	37
Table 3.1: Vaccine coverage by 24 months according to characteristics of children participants, for common antigens and all antigens, 2006-2016 (n=3515) [§]	49
Table 3.2: Factors associated with incomplete vaccination status by 24 months of age for common antigens (2006-2016) and new antigens (2008-2016) [§]	51
Table 4.1: The Quebec vaccine schedule before 24 months of age and definition of vaccine delays used in the analysis.....	72
Table 4.2: Characteristics of the participants according to new vaccine delays (2-4-6 and 12 months), 2006-2016 (N=7183) [§]	73
Table 4.3: Proportion of incomplete vaccination status by 24 months of age attributable to new vaccine delays, 2006-2016 (N=3508) [§]	77
Table 4.4: Factors significantly associated with new vaccine delays at 2-4-6 and 12 months of age, 2006-2016 (N=7183) [§]	78
Table 5.1: Characteristics of children fully vaccinated by 24 months of age according to the source of vaccination data used to reach a complete vaccination status, 2006-2016 (n=3508)*.....	101
Table 5.2: Characteristics according with survey contacts, 2008-2016 (n=3127).....	104
Tableau A.1 Définitions des termes couramment utilisés pour l'estimation des couvertures vaccinales.	138
Tableau A.2 Nombre de doses et critères de validation par antigènes et pour chacune des cohortes.....	140
Tableau A.3 Calendrier de vaccination utilisé au Québec en 2016.....	142
Tableau A.5 Résumé des facteurs indépendamment associés au statut vaccinal de l'enfant ou à la présence de retards vaccinaux*	148
Tableau A.6 Erreurs possibles dans les enquêtes tel que décrit par Dillman & al., (2014) et stratégies utilisées dans les enquêtes de couvertures vaccinales réalisées au Québec afin de minimiser leur possibilité.....	157

Liste des figures

Figure 2.1: Étapes de la collecte des données des enquêtes de couverture vaccinale réalisées au Québec de 2006 à 2016.....	18
Fig.3.1 Changes in the Quebec's vaccination schedule for children aged under 24 months from 2004 to 2016.	53
Figures 3.2 a) Vaccine coverage by 24 months of age with the addition of new antigens for each survey, 2006-2016 and 3.2b) Vaccine coverage by 24 months of age by antigens for each survey, 2006-2016*.....	54
Figure 3.3: Vaccine coverage by antigens and number of doses, 24-month children targeted in each survey from 2006 through 2016.....	55
Figure 3.4: Vaccine coverage by 24 months of age according with the number of doses received, 2006 -2016	56
Figure 4.1: Proportion of children vaccinated according to age in days at 2-4-6 and 12 months, 2006-2016* .	80
Figure 4.2: Proportion of children with and without vaccine delays at 2-4-6 and 12 month visits, 2006-2016* .	81
Figure 4.3: Distribution of total vaccine delays by visit with first (new) vaccine delay, 2006-2016*	82
Figure 5.1: Survey contacts included in the Quebec's vaccination coverage surveys from 2006 through 2016	100
Figure 5.2: Proportion of children fully vaccinated by 24 months of age with vaccine booklets only and with the addition of data from vaccine providers, by survey years, 2006-2016.	103
Figure 5.3. A) Children respondents by survey contacts and survey year B) Proportion of children fully vaccinated by 24 months of age, by survey contacts and survey year C) Proportion of children fully vaccinated by antigens and dose number by 24 months of age and by survey contacts D) Cumulative proportion of children fully vaccinated by 24 months of age with the addition of respondents for each contact and by survey year / 2008-2016 (n=3127) §	108
Figure 6.1: Graphique acyclique et orienté pour exprimer la possibilité d'un biais de confusion pour la mesure de l'impact des retards vaccinaux sur le statut vaccinal à 24 mois.	121

Remerciements

Le travail réalisé dans le cadre de ce projet n'aurait pu être possible sans l'aide précieuse de plusieurs personnes. Ces personnes méritent d'être remerciées.

D'abord, un énorme merci à mon directeur, Gaston De Serres, pour son implication majeure dans mon parcours académique. Merci d'avoir toujours visé l'excellence dans le travail réalisé et de m'avoir permis de me dépasser. Je suis extrêmement choyée d'avoir évolué à tes côtés avec toute ton expérience et tes précieux conseils. Je suis très reconnaissante et surtout, merci d'avoir cru en moi.

Merci à Denis Talbot, mon codirecteur, pour sa disponibilité constante dans le cadre de ce projet. Tu as été une personne déterminante dans mon cheminement académique. Merci pour tes explications toujours très claires qui m'ont permis d'avancer. Tu as la capacité de transmettre tes connaissances d'une façon remarquable et j'espère avoir l'occasion de travailler avec toi dans le futur.

Je voudrais également remercier Nicole Boulianne qui a été la responsable des enquêtes de couverture vaccinale depuis le début. Même si tu es maintenant à la retraite, tu as maintenu une implication constante dans ce projet. Tu as été pour moi un modèle au niveau professionnel et je suis très choyée d'avoir appris à tes côtés. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenu dans les moments plus difficiles. Je suis très reconnaissante pour tout ce que tu as fait. Merci à Manale Ouakki pour les nombreuses discussions sur les analyses statistiques réalisées et pour tout le soutien que tu m'as donné pour ce projet. C'est un plaisir de travailler avec toi et tu as toujours su te rendre disponible pour moi.

Merci à Diane Audet et Josiane Rivard pour votre disponibilité pour répondre à toutes mes questions concernant les enquêtes de couverture vaccinale réalisées depuis le début. Vous contribuez grandement au succès de ce projet. Merci également à mes autres collègues, Maryse Guay, Monique Landry, Chantal Sauvageau et Joseline Zafack, qui ont contribué à la rédaction des articles. Merci également à Marie-Claude Gariépy pour nos discussions constructives sur le contenu des articles.

Merci aux Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS) pour la bourse de formation en recherche en santé qui m'a été accordée.

Enfin, merci à ma mère Francine pour tout ce que tu fais pour moi dans tous les domaines de ma vie. Jamais je ne pourrai accomplir tout ce que je fais sans ton aide et ton soutien. Et merci à mes deux amours, Élyssa et Marianne, qui sont ma motivation principale pour avancer dans la vie.

Avant-propos

Cette thèse s'inscrit dans le contexte de l'évaluation du programme québécois de vaccination des enfants par une analyse en profondeur des résultats des enquêtes de couvertures vaccinales réalisées par l'Institut national de santé publique du Québec depuis 2006. L'évaluation a porté principalement sur l'impact de l'introduction des nouveaux vaccins au calendrier, des retards vaccinaux et des méthodes utilisées pour collecter l'information vaccinale sur la couverture vaccinale à 24 mois. La présente thèse est structurée selon les chapitres suivants : 1) recension des écrits en lien avec les principaux concepts évalués 2) objectifs et méthodes 3) premier article 4) deuxième article 5) troisième article et 6) discussion, auxquels s'ajoutent une introduction et une conclusion.

Le premier article intitulé : « Impact of the addition of new vaccines in the early childhood schedule on vaccine coverage by 24 months of age from 2006 to 2016 in Quebec » a été publié dans la revue «Vaccine» le 7 juin 2018. Je suis la première auteure et les co-auteurs sont Nicole Boulianne, Denis Talbot, Manale Ouakki, Maryse Guay, Monique Landry, Joseline Zafack, Chantal Sauvageau et Gaston De Serres. J'ai effectué la revue de littérature. J'ai élaboré le plan d'analyse avec Gaston De Serres, Denis Talbot et Nicole Boulianne et j'ai réalisé les analyses statistiques avec Manale Ouakki et Denis Talbot. J'ai rédigé la première version du manuscrit. Tous les auteurs ont commenté et approuvé le manuscrit.

Le deuxième article intitulé : « Impact of vaccine delays at the 2, 4, 6 and 12 month visits on incomplete vaccinations status by 24 months of age in Quebec, Canada » a été accepté pour publication dans la revue « BMC public health » le 16 novembre 2018. Je suis la première auteure et les co-auteurs sont Nicole Boulianne, Denis Talbot, Manale Ouakki, Maryse Guay, Monique Landry, Chantal Sauvageau et Gaston De Serres. J'ai effectué la revue de littérature. J'ai élaboré le plan d'analyse avec Gaston De Serres, Denis Talbot et Nicole Boulianne et j'ai réalisé les analyses statistiques avec Manale Ouakki et Denis Talbot. J'ai rédigé la première version du manuscrit. Tous les auteurs ont commenté et approuvé le manuscrit.

Le troisième article intitulé : « Children vaccination coverage surveys : impact of multiple sources of information and multiple contacts » sera soumis à la revue « Canadian medical association journal » en mai 2019. Je suis la première auteure et les co-auteurs sont Nicole Boulianne, Denis Talbot, Manale Ouakki, Maryse Guay, Monique Landry, Chantal Sauvageau et Gaston De Serres. J'ai effectué la revue de littérature. J'ai élaboré le plan d'analyse avec Gaston De Serres, Denis Talbot et Nicole Boulianne et j'ai réalisé les analyses statistiques avec Manale Ouakki et Denis Talbot. J'ai rédigé la première version du manuscrit. Tous les auteurs ont commenté et approuvé le manuscrit.

Introduction

L'impact des programmes de vaccination dépend principalement de l'efficacité des vaccins et de la couverture vaccinale (CV) obtenue (1–3). Au Québec, la vaccination n'est pas obligatoire et la couverture vaccinale repose donc sur la confiance de la population et des professionnels de la santé envers les vaccins. Les calendriers de vaccination sont entre autres établis en fonction des caractéristiques liées à la maladie à prévenir, à l'hôte à protéger et aux types de vaccins disponibles (3,4). En 2004, le calendrier de vaccination au Québec comprenait 9 antigènes de la naissance jusqu'à 18 mois, correspondant à sept doses de vaccin. Entre 2004 et 2016, quatre nouveaux antigènes (pneumocoque, varicelle, rotavirus et hépatite B) ont été ajoutés au calendrier, augmentant à 13 le nombre d'antigènes correspondant à 12 doses de vaccin requis (3). Malgré l'utilisation de vaccins combinés, qui aident à réduire le nombre d'injections administrées (5,6), ces changements au programme de vaccination peuvent mener à l'accroissement des préoccupations des parents à l'égard des vaccins et pourrait réduire la proportion des enfants qui reçoivent les vaccins recommandés.

La couverture vaccinale est un indicateur fréquemment utilisé pour l'évaluation des programmes de vaccination. Elle évalue la proportion des enfants qui reçoivent tous les vaccins recommandés indépendamment de l'âge à la vaccination (7). L'évaluation de la CV à un âge spécifique, par exemple à 24 mois, permet d'avoir une évaluation plus exhaustive de la susceptibilité de l'enfant à un âge spécifique. L'évaluation des retards vaccinaux est cependant de plus en plus utilisée puisque la couverture vaccinale peut surestimer la période de protection si aucune information sur les retards n'est prise en compte (8–10). Les retards vaccinaux peuvent avoir un impact sur l'administration des doses subséquentes de vaccins aux âges recommandés et sur le statut vaccinal de l'enfant à un âge donné (11,12). La présence de retards vaccinaux documentés au Québec a motivé la mise en place d'indicateurs de gestion pour les retards vaccinaux dans les Centres de santé et des services sociaux¹ ainsi que l'implantation de stratégies pour maximiser la proportion de nourrissons ayant reçu les vaccins recommandés à l'âge de 2 mois à l'intérieur des délais recommandés.

Au Québec depuis 2006, des enquêtes transversales sur les couvertures vaccinales sont réalisées tous les deux ans auprès d'un échantillon représentatif d'enfants de 1 an et 2 ans. Pour ces enquêtes, les parents sont invités à retranscrire les informations contenues dans le carnet de vaccination de l'enfant dans le questionnaire. Une validation de l'information vaccinale est réalisée auprès des vaccinateurs pour les enfants avec un statut vaccinal incomplet, des données invalides ou sans carnet afin d'obtenir un estimé valide des couvertures vaccinales provinciales (13–17). Une mauvaise estimation de la vulnérabilité des enfants quant aux maladies

¹ Maintenant appelés Centres intégrés de santé et de services sociaux ou Centres intégrés universitaires de santé et de services sociaux.

évitables par la vaccination peut mener à des interventions de santé publique inutiles. Les enquêtes prévoient également plusieurs relances dans l'objectif d'obtenir un taux de réponse élevé et de minimiser l'ampleur potentielle d'un biais de sélection. Toutefois, le taux de réponse obtenu dans une enquête est insuffisant comme seul indicateur de la présence ou de l'absence d'un biais de sélection. Il importe plutôt de déterminer si la probabilité de réponse à l'enquête dépend des variables d'intérêts à l'étude (18–20). La méthode de collecte de données utilisée pour ces enquêtes a été inspirée de celle proposée par Dillman (21). D'autres méthodes sont utilisées au Canada et ailleurs pour évaluer la couverture vaccinale des enfants (22–25).

Dans le cadre de ce doctorat, nous avons utilisé les données des enquêtes de couverture vaccinale disponibles depuis 2006 comprenant de l'information sur 7183 enfants nés au Québec collectées au cours de six enquêtes. Nous avons ainsi évalué l'impact de l'ajout des nouveaux vaccins, des retards vaccinaux et des méthodes de collecte de l'information vaccinale sur l'estimation de la couverture vaccinale. L'évaluation a principalement porté sur les cohortes d'enfants âgés de 2 ans au moment des enquêtes afin de considérer tout le calendrier de vaccination avant l'âge de 24 mois. Il s'agit d'un indicateur utilisé internationalement pour évaluer les couvertures vaccinales (22–24,26).

Chapitre 1 : Recension des écrits

1.1 Définitions utilisées pour mesurer les couvertures vaccinales et les retards vaccinaux

Plusieurs définitions sont utilisées pour mesurer les couvertures vaccinales et les retards vaccinaux et l'interprétation des résultats quant à la vulnérabilité de la population peut varier selon la définition utilisée (7,27). Elles sont décrites dans les paragraphes suivants et les concepts clés sont résumés à l'annexe 1. L'identification des facteurs de risque peut également varier selon la mesure utilisée (27). La couverture vaccinale à un âge donné, correspond à la proportion des enfants qui ont reçu tous les vaccins recommandés, avant 15 ou 24 mois par exemple, peu importe le moment où ils ont été administrés. Les enfants sont ainsi catégorisés comme étant complètement vaccinés ou incomplètement vaccinés. Cette mesure ne tient toutefois pas parfaitement en compte des retards qui auraient pu survenir et peut surestimer la protection de la population cible avant l'âge visé (15 ou 24 mois) (9,28). La couverture vaccinale sans aucun retard (ou en temps opportun) inclut seulement les doses reçues à l'âge approprié. L'évaluation des retards vaccinaux permet donc de donner un portrait plus précis de la période pendant laquelle l'enfant est considéré susceptible ou non protégé de façon optimale (8,10). Cette mesure complémentaire à la couverture vaccinale est maintenant davantage utilisée (9). Au Québec, un enfant est considéré comme vacciné en temps opportun s'il a reçu ses vaccins à l'intérieur d'un délai de deux semaines suivant l'âge auquel les vaccins sont prévus au calendrier. Toutefois, un délai d'un mois suivant l'âge recommandé est plus souvent utilisé au niveau canadien et mondial (7–9,26,27,29–32). Dans un article publié en 2016, les résultats d'un processus Delphi² réalisé afin d'identifier le délai de vaccination considéré comme potentiellement dangereux pour chaque vaccin ont été présentés (34). Un consensus d'experts fut ainsi obtenu pour utiliser un délai de 15 jours suivant l'âge recommandé pour les 2 premières doses de vaccins contre la diphtérie, coqueluche, tétanos, poliomyélite et *Haemophilus Influenzae* de type b (DCaT-VPI-Hib) et pour la 2^e dose de vaccin conjugué contre le pneumocoque (Pneu-C) et de 1 mois pour les premières doses de vaccin contre le méningocoque et contre la rougeole, rubéole et les oreillons (RRO).

Plusieurs méthodes sont utilisées pour décrire les retards vaccinaux (28). L'estimation des jours pour lesquels l'enfant est non adéquatement vacciné (i.e. en retard) est obtenue par la différence entre l'âge prévu (en jours) pour l'administration des vaccins, incluant la période de grâce, et l'âge d'administration des vaccins. Par exemple, pour le vaccin comprenant les composantes DCaT prévu à 2 mois (60 jours), le calcul des jours de retard débute à partir de 91 jours, soit 60 jours plus 30 jours (délai de grâce). Puisque cette méthode ne tient pas compte que l'enfant peut être en retard pour plus d'un vaccin à la fois, il est préférable d'estimer un nombre

² Le processus Delphi comprend des enquêtes réalisées en plusieurs étapes itératives afin de transformer les opinions des décideurs vers un consensus de groupe (33).

moyen de jours de retard ou une proportion de jours non adéquatement vaccinés qui tient compte du fait que plusieurs vaccins sont prévus au calendrier. Pour la première méthode, la somme des jours non adéquatement vaccinés pour tous les vaccins est divisée par le nombre de vaccins prévus au calendrier. Pour la deuxième méthode, un numérateur est calculé avec la somme du nombre de jours non adéquatement vaccinés pour tous les vaccins et le dénominateur comprend le nombre de jours maximal qu'un enfant peut être en retard jusqu'à l'âge de 24 mois (730 jours). Par exemple, pour la 1^{ère} dose du vaccin DCaT prévue à 2 mois, le nombre maximal de jours de retard est de 639 (730-91) (28). Les enfants peuvent également être classés comme étant « à jour », « en retard » ou « jamais vaccinés » (35,36). D'autres catégories ont été utilisées afin de tenir compte des délais de courte durée et des délais plus sévères. Les enfants sont ainsi classés comme étant : « à jour », « avec un retard de 1 à 6 mois », « avec un retard de plus de 6 mois » ou « jamais vaccinés » (26,27,37). Cette catégorisation est utilisée pour des doses spécifiques et habituellement un délai de plus de 6 mois est considéré comme un délai sévère (9,38). Considérant le peu de données disponibles pour le choix optimal des catégories de retards, le modèle de Cox a également été utilisé afin de considérer les retards de façon continue plutôt qu'en catégories (39,40). Dans ces études, les facteurs associés à une vaccination tardive ont été identifiés. Dans l'étude de Lernout & *al.*, (2014), l'événement d'intérêt était le temps jusqu'à la vaccination qui était calculé en semaines. Ainsi, l'inverse du taux de hasard correspondait à un risque plus élevé d'être vacciné à un âge plus avancé dans un groupe en comparaison à un groupe de référence (39). Les enfants qui n'avaient pas reçu la dose au moment de l'entrevue ont été censurés. À l'inverse, dans l'étude de Babirye & *al.*, (2012), l'événement a été défini comme l'absence de vaccination à l'intérieur des délais recommandés pour l'administration. Les enfants qui avaient reçu le vaccin à l'intérieur du délai recommandé ont été censurés (40). Chacune des définitions peuvent être décrites spécifiquement pour un antigène ou pour des groupes d'antigènes ainsi que pour le nombre de doses reçues.

En plus du nombre de doses recommandées pour chacun des vaccins au calendrier de vaccination, des critères de validité ont été définis concernant l'âge minimal d'administration des vaccins et les intervalles minimaux entre chacune des doses d'une même série d'un vaccin ou entre différents vaccins. L'âge minimal auquel un vaccin doit être administré est établi en considérant le transfert passif des anticorps maternels, la maturité du système immunitaire et le risque de maladie à un âge donné (3). Les intervalles recommandés entre l'administration des doses de vaccins permettent de générer une meilleure réponse aux vaccins. Toutefois, des intervalles minimaux ont été établis afin de permettre le rattrapage des enfants qui ont eu des retards vaccinaux. Les doses administrées avant l'âge minimal recommandé ou dans un intervalle inférieur aux intervalles minimaux recommandés sont considérés non valides. Il est recommandé de revacciner ces enfants. Les critères de validité sont présentés à la section 2.2.2 du chapitre 2 ainsi qu'à l'annexe 2. Ils sont considérés pour l'estimation de la

couverture vaccinale valide, qui exclut les doses de vaccin considérés non valides. Le calendrier de vaccination qui est recommandé au protocole d'immunisation du Québec (PIQ) est présenté à l'annexe 3.

1.2 Déterminants des couvertures vaccinales et des retards vaccinaux

Les paragraphes suivants présentent les déterminants des couvertures vaccinales et des retards vaccinaux qui ont été identifiés dans la littérature. La stratégie de recherche utilisée pour la revue de littérature est présentée à l'annexe 4. Les valeurs des estimés obtenus sont présentés en détails à l'annexe 5 et les principaux constats sont résumés ci-dessous. Certains facteurs socioéconomiques et démographiques semblent jouer un rôle important dans le cheminement de vaccination de l'enfant. Dans plusieurs études, le rang de l'enfant (2^e et plus) ou un nombre élevé d'enfants dans la famille ont été associés à une plus grande probabilité d'avoir un statut incomplet (8,9,27,31,32,35,38–44). Il est possible que les parents ayant plusieurs enfants soient moins disponibles pour assurer le respect du calendrier vaccinal de leur jeune enfant. Aussi, l'enfant en contact avec ses frères et sœurs peut être plus à risque d'exposition à des maladies bénignes pouvant occasionner des retards vaccinaux ou la non-administration de tous les vaccins prévus lors de la même séance de vaccination. L'âge de la mère est également un facteur identifié dans les études sur les déterminants des couvertures vaccinales et des retards vaccinaux. Les résultats de ces études suggéraient habituellement une augmentation de la probabilité d'un statut incomplet chez les enfants des mères plus jeunes (31,39,43,44). Un niveau élevé de scolarité de la mère est généralement associé à une diminution de la probabilité d'un statut incomplet ou de retard (9,27,31,32), mais deux études canadiennes suggéraient une association inverse (38,45). Un haut niveau de scolarité a été associé au phénomène de l'hésitation à la vaccination et cette hésitation s'accompagne parfois de retards vaccinaux ou de refus pour certains vaccins (46). Plusieurs études ont observé une association entre l'origine ethnique et le statut vaccinal ou les retards vaccinaux. Pour la plupart, les personnes appartenant à des minorités ethniques avaient une probabilité plus élevée d'avoir un statut incomplet (9,31,39,41,43). Le statut marital de la mère ou des parents a souvent été décrit dans la littérature en lien avec la vaccination. Selon les études consultées, les enfants des parents mariés ou en couple avaient une probabilité plus élevée d'être complètement vaccinés comparativement aux parents divorcés ou vivant sans conjoint (8,9,27,40,44,47,48).

Certaines pratiques vaccinales peuvent également être associées à la présence de retards vaccinaux et à un statut vaccinal incomplet. Notons par exemple, les fausses contre-indications à la vaccination, la non-administration de tous les vaccins prévus lors d'une visite (i.e. les occasions manquées de vaccination) et la non-utilisation des calendriers accélérés prévus en cas de retards (49–52). Dans la dernière enquête réalisée au Québec, les enfants avec des occasions manquées de vaccination étaient proportionnellement plus nombreux à avoir un statut vaccinal incomplet. De plus, environ 8 parents sur 10 trouvaient acceptable que l'enfant reçoive 2 injections lors de la même visite alors que cette proportion diminuait à 1 sur 5 pour 3 injections.

La plupart des enfants recevaient tout de même tous les vaccins prévus lors d'une même séance (53). Une étude réalisée en Montérégie en 2006-2007 a révélé que 11 % des parents affirmaient avoir été encouragés par leur médecin à diminuer le nombre d'injections à recevoir au cours d'une même visite (54).

Dans le même ordre d'idées, des caractéristiques liées à l'organisation des services ont également été associées au statut vaccinal de l'enfant et aux retards vaccinaux. Dans les enquêtes québécoises réalisées depuis 2006, le fait d'avoir été vacciné exclusivement par le réseau public (Centres de santé et des services sociaux) était significativement associé à une augmentation du statut vaccinal complet par rapport à une vaccination faite uniquement en clinique privée. En Belgique, où des enquêtes de couvertures vaccinales semblables à celles réalisées au Québec ont été menées en 2005, 2008 et 2012, le fait d'être vacciné dans une clinique du réseau public (cliniques mères-enfants) était identifié en 2012 comme étant l'un des plus importants déterminants du statut vaccinal complet (41). Aussi, dans l'étude belge de Lernout & al., (2014) les enfants vaccinés en dehors des cliniques pédiatriques publiques étaient plus nombreux à avoir un retard dans leur vaccination (39). Au Canada, trois études ont rapporté que les enfants vaccinés par le réseau public présentaient des taux de vaccination supérieurs aux enfants vaccinés en bureau privé (55–57). Aussi, l'accessibilité réduite aux services de vaccination pourrait avoir un impact sur les couvertures vaccinales (58,59). Il est également connu que les professionnels de la santé ont un rôle important dans les décisions de vaccination des parents (60). Par exemple, une association négative a été documentée entre le statut complet de l'enfant et les femmes qui ont été accompagnées par une sage-femme lors de l'accouchement comparativement à celles qui n'ont pas eu recours à ce type de professionnel (44,47).

Il a été envisagé que l'ajout au cours de la dernière décennie de nouveaux vaccins puisse avoir un impact sur le statut vaccinal de l'enfant à 24 mois et sur l'évolution des couvertures vaccinales spécifiques aux nouveaux antigènes ajoutés au fil des années. Aux États-Unis, les données provenant de l'enquête nationale sur l'immunisation réalisées chez les enfants âgés de 19 à 35 mois indiquaient peu de fluctuations dans le temps pour la couverture vaccinale des vaccins contenant les composantes DCaT de 2006 à 2015 (variation de 83 % à 85 %) (61–65). De plus, les États-Unis ont observé une augmentation graduelle de la couverture vaccinale suite à l'introduction de nouveaux vaccins au calendrier (64,65). En Australie, où le programme de vaccination contre le rotavirus a été implanté en 2007, la couverture vaccinale spécifique à ce vaccin a augmenté graduellement à l'intérieur de 9 mois suivant l'implantation, pour atteindre environ 80 % pour l'administration des deux doses recommandées. Cette couverture vaccinale demeurait toutefois légèrement inférieure (de 7 %) à celle pour 3 doses des vaccins avec les composantes DCaT (37).

1.3 Impact des retards vaccinaux

Le risque de développer une maladie évitable par la vaccination dépend, entre autres, du niveau de couverture vaccinale obtenue dans la population cible, des retards vaccinaux, de l'efficacité vaccinale selon le nombre de doses de vaccin et aussi de l'incidence de base de la maladie dans la population cible (7,66,67). Plusieurs études ont documenté l'impact d'un retard vaccinal pour les premiers vaccins sur le statut vaccinal incomplet à 24 mois, mais aussi sur les délais dans l'administration des autres vaccins (31,53,68–75). Strine & al., (2003) ont observé que l'administration de la 4^e dose de vaccin DCaT avant l'âge de 24 mois était fortement associée à l'administration sans retard des doses précédentes, en particulier de la 3^e dose de DCaT. Pour la 1^{ère} dose, le RC ajusté était de 1,2 (Intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,9 ; 1,5) (31). Même si les enfants qui ont des retards finissent par être vaccinés par la suite, les retards augmentent la proportion d'enfants non protégés dans la population à un moment précis (10). Les enfants en retard peuvent ainsi être à risque de maladies évitables par la vaccination à un moment où l'incidence de ces maladies est élevée. Dans une étude réalisée en Suède, il a été évalué que les retards dans la vaccination augmentaient en moyenne de 1,9 mois la période où chaque enfant est non vacciné et considéré susceptible (10). Dans une étude réalisée en Allemagne et ayant pour objectif de savoir si les retards dans la vaccination contre le *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) augmentaient le risque d'infections invasives à Hib (76), les auteurs ont réalisé une étude cas-témoins appariés pour l'âge et ont comparé le risque chez les enfants incomplètement vaccinés pour l'âge à celui chez les enfants complètement vaccinés pour l'âge. Les informations vaccinales ont été obtenues par le parent par questionnaire et vérifiées auprès du médecin vaccinateur. Les résultats de leur analyse ajustée pour les principaux facteurs de confusion (sexe, prématurité, grossesse multiple, tabagisme à la maison, nombre de personne dans la maisonnée, nombre de personne dans la chambre, allaitement et nombre d'enfants de moins de 5 ans dans la maison) a permis d'identifier une augmentation du risque d'infection systématique à Hib de plus de 4 fois (IC à 95 % 1,74 ; 11,07) dans le premier groupe (vaccination sous-optimale / non à jour selon l'âge) comparativement au deuxième groupe (vaccination optimale / à jour). Dix cas sont survenus chez des enfants âgés de plus de 18 mois qui avaient reçu 2 ou 3 doses dans leur première année de vie, mais qui n'avaient pas reçu leur dose de rappel. L'omission de la dose de rappel à 18 mois était ainsi associée à une augmentation du risque de 24 fois (IC à 95 % 4,70 ; 126,5). Dans une autre étude cas-témoins réalisée en Nouvelle-Zélande auprès de 97 cas de coqueluche et de 98 témoins, le retard dans la vaccination était un facteur de risque d'admission à l'hôpital pour la coqueluche. Le RC associé au retard dans l'administration des trois premières doses était de 4,5 (IC à 95 % 1,22 ; 20,94) (77). L'analyse multivariée incluait des variables décrivant l'âge de l'enfant, le statut social, le nombre de personne dans la maisonnée et l'éducation de la mère. En Allemagne, des chercheurs ont voulu évaluer dans quelle mesure le moment de la vaccination de la première dose de vaccin contre la rougeole, recommandée entre 11 et 14 mois, pouvait avoir un impact sur le nombre de cas de rougeole (25). Les données de vaccination ont été obtenues par des enquêtes téléphoniques auprès d'un échantillon aléatoire des ménages.

Un peu plus de 780 enfants âgés de 0 à 35 mois ont été inclus dans l'analyse des couvertures vaccinales. À l'âge de 15 mois, seulement 22 % des enfants avaient reçu leur première dose de vaccin contre la rougeole et cette proportion augmentait à 77 % à 24 mois. Les taux d'incidence de rougeole par 100 000 enfants ont été déterminés à l'aide des données de surveillance. La plupart des cas étaient chez les enfants de 1 à 4 ans et ce groupe affichait le plus haut nombre de complications dues à la rougeole. À l'intérieur de ce groupe, la plupart des cas survenaient chez les enfants d'un an et environ 35 % avaient entre 12 et 14 mois, ce qui fait environ 200 cas qui auraient pu être évités par une vaccination dès l'âge de 11 mois. Enfin, une étude cas-témoins a été réalisée aux États-Unis afin d'examiner l'association entre les retards vaccinaux et le risque de coqueluche chez les enfants de 3 à 36 mois (1). Une cohorte d'enfants nés de 2004 à 2008 et membres de 8 « managed care organisations (MCO) » a été utilisée pour identifier les cas de coqueluche qui ont été appariés pour l'âge, le sexe et le site du MCO, à 4 enfants sans diagnostic de coqueluche pour un total de 72 cas et 288 témoins. Les enfants ont été considérés soit adéquatement vaccinés selon l'âge ou non adéquatement vaccinés selon l'âge au moment de la date du diagnostic. Le statut « non adéquatement vaccinés » était défini en fonction du nombre de doses de vaccin DCaT manquantes ou administrées en retard. Les enfants avec 0 dose en retard étaient considérés adéquatement vaccinés selon l'âge et correspondaient au groupe de référence. Les auteurs ont observé que le risque de coqueluche augmentait avec l'augmentation du nombre de doses manquantes ou en retard. Les intervalles de confiance pour l'analyse par dose étaient très larges, mais les associations étaient statistiquement significatives pour 3 ou 4 doses manquantes ou en retard comparativement à 0. Au global, les enfants avec 1, 2, 3 ou 4 doses manquantes ou en retard avaient une probabilité 4,36 fois plus élevée d'avoir un diagnostic de coqueluche comparativement aux enfants adéquatement vaccinés (IC à 95 % 2,23 ; 8,55). Les auteurs ont calculé un risque attribuable dans la population de 36,39 % (IC à 95 % 19,65 ; 49,66), suggérant que 36 % des cas de coqueluche chez les enfants de 0 à 36 mois pourraient être prévenus par une administration à temps du vaccin.

1.4 Validation des données sur la vaccination et méthodes d'enquête

Plusieurs études ont évalué l'impact de la validation des données de couverture vaccinale et ont démontré que la vérification auprès de plusieurs sources améliore de façon significative l'exactitude de l'information vaccinale (13–16,78–81). Les définitions de sensibilité et de spécificité pouvaient varier dans les différentes études en fonction de l'objectif ciblé, soit d'évaluer la capacité du carnet de vaccination à identifier les enfants incomplètement vaccinés ou ceux complètement vaccinés. Lors d'une étude québécoise réalisée auprès de plus de 8000 enfants d'âge préscolaire et scolaire (primaire), il a été observé qu'après validation des données auprès des vaccinateurs seulement 17 % (121/711) des enfants avec un carnet de vaccination incomplet, avaient une information exacte puisqu'ils n'avaient effectivement pas reçu les doses manquantes au carnet. De

plus, parmi les 280 enfants avec un carnet de vaccination perdu, la recherche active d'information a permis d'ajouter l'information pour 85,4 % d'entre eux et a montré que 59 % avaient reçu tous leurs vaccins. Au global, parmi ceux qui avaient reçu au moins une dose de vaccin (n=7646), le carnet fournissait une information exacte dans 88,6 % des cas (100 % parmi ceux avec statut complet selon le carnet (n=6655) et 17 % parmi ceux avec statut incomplet selon le carnet (n=121)) (78). Dans une enquête à domicile réalisée aux États-Unis auprès d'enfants âgés de 2 ans, la concordance pour l'estimation du statut vaccinal a été comparée pour le carnet de vaccination et le dossier médical de l'enfant. Parmi les enfants avec carnet (n=175), la couverture vaccinale pour la série 4 :3 :1, soit 4 doses de vaccins DCaT, 3 doses de vaccins Polio et une dose de vaccin RRO a été estimée à 56,6 % avec les informations du carnet en comparaison à 73,7 % pour celle estimée avec les dossiers médicaux. Le Kappa a été estimé à 0,46 (81). Lors d'une seconde phase de l'enquête téléphonique réalisée aux États-Unis en 1994 pour estimer les couvertures vaccinales des enfants (*National health interview survey*), un échantillon aléatoire des répondants a été utilisé afin de valider les informations provenant du carnet pour ceux avec un statut vaccinal incomplet (79). Les dossiers médicaux ont été considérés comme la référence et l'information sur la vaccination était disponible pour 7594 répondants (68 %). La proportion des enfants considérés incomplètement vaccinés avec les informations au carnet qui étaient complètement vaccinés avec les informations disponibles dans les dossiers médicaux a été estimée à 26,4 %.

Les données de l'enquête réalisée en 1994 ont également été utilisées dans une autre étude afin d'évaluer la capacité du carnet de vaccination à identifier les enfants incomplètement vaccinés (80). L'analyse a été réalisée auprès de 949 enfants pour lesquels les données provenant du carnet lors de l'enquête et les données chez le ou les vaccinateurs étaient disponibles. Pour cette étude, la sensibilité a ainsi été définie comme la proportion des enfants qui ont été identifiés incomplètement vaccinés par le carnet parmi ceux incomplètement vaccinés selon le vaccinateur. La spécificité était définie comme la proportion des enfants qui ont été identifiés complètement vaccinés par le carnet parmi ceux complètement vaccinés selon le vaccinateur. La sensibilité du carnet a été estimée à 83,9 %, la spécificité à 71,9 %, la valeur prédictive positive (VPP) à 48,9 % et la valeur prédictive négative (VPN) à 93,3 %.

Toujours aux États-Unis, dans le cadre d'une enquête réalisée auprès d'enfants de 1 an, 2 ans et 6 ans, les données vaccinales obtenues à l'aide du carnet de vaccination ont été comparées à celles dans les dossiers médicaux, qui ont été considérés comme l'étalon-or. À l'inverse de l'étude citée ci-haut, pour cette étude et les suivantes, la sensibilité était définie comme la proportion des enfants qui ont été identifiés complètement vaccinés par le carnet parmi ceux complètement vaccinés selon le vaccinateur. La spécificité était définie comme la proportion des enfants qui ont été identifiés incomplètement vaccinés par le carnet parmi ceux incomplètement vaccinés selon le vaccinateur. Parmi les enfants de 2 ans avec un carnet de vaccination

disponible, la sensibilité était de 49,7 %, la spécificité de 88,2 %, la VPP de 93,1 % et la VPN de 32,3 %. La différence entre la couverture vaccinale à 2 ans estimée avec les dossiers médicaux et les carnets variait de 34 % à 65 %. Pour les enfants de 2 ans avec un statut complet selon le dossier de vaccination et incomplet avec le carnet, 19 % avaient la dose de vaccin RRO manquante et 62 % une dose de vaccin *Haemophilus Influenzae* type b manquante (15). En Europe, les données d'une enquête réalisée auprès d'enfants de 18 à 24 mois en 2012 ont été comparées avec les données au registre de vaccination, puis complétées à l'aide des vaccinateurs identifiés par les parents pour les enfants avec des doses manquantes ou invalides (82). Les auteurs ont observé que pour 91 %, les données de vaccination provenaient du carnet de vaccination. En moyenne, 8 % des informations ont été ajoutées ou complétées avec l'étape de validation au registre. Enfin, le contact auprès des vaccinateurs a permis d'augmenter légèrement la couverture vaccinale estimée (de 1 % en moyenne). Une revue systématique récente a évalué la validité des sources d'information vaccinale disponibles à la maison à partir des comparaisons suivantes : le carnet de vaccination comparé au dossier médical, le statut auto-rapporté comparé au dossier de vaccination et l'utilisation des deux sources (carnet et statut auto-rapporté) comparées au dossier de vaccination. Ce dernier était considéré comme la référence pour évaluer les erreurs dans les autres sources (14). L'estimation de la couverture vaccinale basée seulement sur le carnet était plus faible de 13 % (médiane) comparativement au dossier de vaccination. La VPP était de 92 % et la VPN de 39 %. La sensibilité et la spécificité du carnet ont été estimées à 77 % et 84 %, respectivement.

Enfin, l'utilisation du carnet semble donc une source fiable pour le statut vaccinal des enfants complètement vaccinés. Toutefois, il semble préférable d'avoir recours à d'autres sources de validation, tels que le dossier de vaccination ou le registre de vaccination si disponible, lorsque les données sont incomplètes. Dans l'enquête réalisée au Québec, la validation de l'information collectée auprès des parents lors des enquêtes par questionnaire est effectuée pour les enfants avec un statut incomplet, ceux avec des doses non valides ou ceux sans carnet de vaccination. Des méthodes différentes sont utilisées au Canada et ailleurs et sont présentées dans le 3^e article au chapitre 5. Il convient de mentionner qu'aux États-Unis, compte tenu que la vaccination est requise pour entrer à l'école (83), il est possible qu'une plus grande proportion de faux positifs soit observée (i.e. enfants identifiés complètement vaccinés selon le carnet alors qu'ils sont incomplètement vaccinés). Cette situation est moins probable pour le Québec puisque la vaccination n'est pas obligatoire.

À notre connaissance, une seule étude a évalué l'impact de réaliser des relances auprès des non répondants sur l'estimation des couvertures vaccinales. En utilisant les données d'une enquête de couverture vaccinale réalisée aux États-Unis en 2005, Luman & al., ont évalué l'impact des efforts pour rejoindre les répondants potentiels. Dans cette enquête, une première visite était faite au domicile des parents (16). En cas d'absence lors de la visite initiale, les intervieweurs y retournaient le soir ou la fin de semaine, au moins à deux reprises.

Les auteurs ont évalué les couvertures vaccinales qui auraient été estimées avec et sans ces efforts. Pour les enfants de 2 ans, la couverture vaccinale estimée parmi tous les répondants (n=194, soit 145 + 49) était similaire à celle obtenue auprès des répondants lors de la visite initiale (n=145) (82,4 % IC à 95 % : 77,3 % ; 87,5 % et 80,2 % IC à 95 % : 73,9 % ; 86,5 %). Dans cette étude, la couverture vaccinale pour les 49 enfants ajoutés n'a pas été présentée, mais on peut l'estimer à environ 89,0 %. La précision des résultats était augmentée en considérant tous les répondants.

Également, les résultats obtenus pour d'autres problématiques en dehors du domaine de la vaccination suggéraient peu de différence entre les répondants au début de la collecte des données et ceux qui répondaient après plusieurs tentatives (84–86). Lin & al., 1995 ont observé que les estimés chez les non répondants étaient davantage comparables à ceux obtenus auprès des répondants à la suite de quelques tentatives plutôt qu'à ceux obtenus auprès des répondants à la suite de plusieurs tentatives. Ces résultats ne suggéraient pas la présence d'un « continuum de résistance »(87). Bref, l'inclusion des répondants rejoints après plusieurs tentatives influençait peu les résultats et nécessitait des efforts importants.

La méthodologie des enquêtes de couverture vaccinale réalisées au Québec, qui est présenté en détails au chapitre 2 est inspirée de celle proposée par Dillman & al. (18,21), soit la méthode appelée « The tailored design method ». Il s'agit d'une approche scientifique pour la réalisation d'enquêtes afin de réduire les 4 types d'erreurs dans les enquêtes (couverture de la population source (biais de sélection), échantillonnage (erreur aléatoire), non réponse (biais de sélection) et mesure (biais d'information)) telles que définies par Dillman. De plus, elle implique le développement de procédures (ex. lettres d'invitation) pour encourager la personne à répondre à l'enquête. Enfin, elle permet de développer des procédures d'enquêtes pour construire un échange social positif et encourager la réponse, entre autres, par une attention particulière au contenu des questions. L'erreur aléatoire est présente dans toutes les enquêtes réalisées auprès d'un échantillon de la population source. Elle correspond à la différence dans les estimés obtenus auprès de l'échantillon sélectionné en comparaison aux estimés qui seraient obtenus auprès de l'ensemble de la population source ou auprès d'un échantillon parfaitement représentatif. Cette erreur entraîne de la variabilité statistique dans les estimés. Un biais de sélection peut survenir lorsque les membres de la population n'ont pas tous la même probabilité d'être inclus dans l'échantillon de l'enquête et que ceux qui sont exclus de l'échantillonnage diffèrent de ceux qui sont inclus en regard de l'issue d'intérêt. Un biais de sélection survient également lorsque ceux qui décident de ne pas participer à l'étude sont différents de ceux qui y participent, toujours en lien avec l'issue d'intérêt. Enfin, un biais d'information survient lorsque les réponses des répondants sont inadéquates ou erronées. Des exemples de stratégies utilisées dans les enquêtes de couverture vaccinale au Québec afin de minimiser les erreurs et les biais sont présentés à l'annexe 6.

L'approche d'échange social suggère que le comportement d'une personne concernant sa participation à une enquête implique plusieurs aspects tels que la perception des bénéfices et des inconvénients de sa participation. La probabilité qu'une personne réponde à un questionnaire sera ainsi plus élevée si elle croit que les bénéfices associés à sa réponse surpassent les inconvénients. Les valeurs d'altruisme, de confiance et de réciprocité sont au centre de cette approche. Dans la réalisation des enquêtes, la considération de plusieurs aspects influençant la participation permet d'encourager la réponse. À cet effet, différentes méthodes sont proposées par Dillman & al., (18,21), afin d'augmenter les bénéfices de la participation à l'enquête et de réduire les inconvénients associés à la participation, par exemple l'utilisation d'incitatifs financiers (88,89) et de questionnaires pouvant être complétés rapidement. L'établissement d'une relation de confiance entre les chercheurs et les répondants aux enquêtes est également primordial. Ceci est réalisé, entre autres, par l'assurance de la confidentialité et de la sécurité des données recueillies. Enfin, la méthode proposée par Dillman implique que les stratégies d'enquête soient personnalisées selon le contexte dans lequel l'étude est réalisée (population cible, budget, etc.). Tous les différents aspects de cette méthode interagissent ensemble afin de favoriser la participation à l'étude.

1.5 Survol des théories sur l'association entre le taux de réponse et le biais de sélection

Les enquêtes de couverture vaccinale sont réalisées auprès d'un échantillon aléatoire d'enfants issus de la population source, soit les enfants âgés de 1 an et 2 ans du Québec. Le taux de réponse de ces enquêtes était de 72 % pour la première édition en 2006, a chuté à 63 % en 2010 et était de 66 % pour la dernière enquête réalisée en 2016. L'obtention d'un taux de réponse élevé est souvent considérée essentielle afin d'avoir des résultats valides et représentatifs de la population source (16,18,84). L'obtention d'un taux de réponse élevé peut potentiellement réduire le risque de biais de sélection, si les non répondants diffèrent des répondants en ce qui a trait aux variables d'intérêt à l'étude (18). On peut aussi dire qu'un biais de sélection peut survenir si la probabilité de réponse de la population cible est associée aux variables d'intérêt à l'étude (90). Toutefois, la relation entre le taux de réponse et le risque de biais de sélection ne semble pas être aussi directe et il est possible d'obtenir des résultats non biaisés avec des études ayant un faible taux de réponse, et inversement (20,85). Le taux de réponse, comme seule mesure, n'est pas suffisant pour déterminer la présence ou l'absence d'un biais de sélection (91).

Groves (2006) (90) a décrit les conditions associées au biais de sélection en lien avec les théories du modèle causal et des mécanismes associés aux données manquantes décrits par Little & Rubin (2002) (92). Groves (2006) a ainsi décrit 5 modèles sous forme de graphiques acycliques orientés qui ont des répercussions différentes sur le biais de sélection, dont 3 sont présentés ici. Pour la première situation, en référence au

« separate cause model », les causes de la probabilité de réponse ne sont pas associées aux causes des variables mesurées. Pour cette situation, il n'y aurait pas de biais de sélection indépendamment du taux de réponse. Elle correspond ainsi à la situation des données manquantes de façon complètement aléatoire décrite par Little & Rubin (2002). Pour la deuxième situation, une cause commune « common cause model » est associée à la fois à la probabilité de réponse et aux variables mesurées. Dans le contexte où cette cause commune a été mesurée dans le cadre d'une étude, cette situation correspond à celle des données manquantes de façon aléatoire puisqu'elle ne dépend que des valeurs observées. Cette situation peut ainsi être ajustée dans les analyses. Dans la troisième situation, la variable d'intérêt à l'étude cause la probabilité de réponse. Cette situation correspond aux données manquantes non aléatoires de sorte que la probabilité de réponse dépend de la valeur réelle de la variable d'intérêt et cause un biais de sélection.

Il est difficile d'avoir des données sur les non répondants pour évaluer le biais de sélection par une comparaison directe de la mesure d'intérêt entre les répondants et les non répondants, soit la différence de moyenne entre les répondants et les non répondants exprimée par : $|\bar{Y}_{répondants} - \bar{Y}_{non-répondants}|$. Cette mesure permet de comparer directement dans quelle mesure les répondants et les non répondants sont différents (20).

La mesure d'intérêt peut aussi être comparée entre les répondants et l'ensemble de l'échantillon ciblé soit : $\left| \frac{100 * (\bar{Y}_{répondants} - \bar{Y}_{ensemble\ échantillon})}{\bar{Y}_{ensemble\ échantillon}} \right|$.

Il est toutefois possible d'évaluer le biais de sélection avec les données disponibles chez les répondants (20,93). La première approche est la comparaison entre les répondants et les données disponibles dans une étude de référence, par exemple les données obtenues lors d'un recensement. La deuxième approche est la comparaison de notre mesure d'intérêt selon les différents niveaux d'efforts pour recruter les répondants. En utilisant cette approche nommée « level of effort analysis » ou « continuum of resistance model » pour évaluer la présence d'un biais de sélection, on considère que ceux qui répondent après plusieurs efforts sont semblables aux non répondants en ce qui concerne notre variable d'intérêt. On assume ainsi que ceux qui répondent après plusieurs efforts n'auraient pas répondu si la collecte des données avait pris fin plus tôt dans le processus (87,93). L'évaluation doit être réalisée en considérant la présence d'un biais d'information puisque le changement dans la mesure entre les répondants initiaux et ceux qui répondent après plusieurs efforts peut être expliqué par la présence d'un biais d'information associé à l'utilisation de différentes méthodes pour collecter les données selon les niveaux d'efforts (90).

Chapitre 2 : Objectifs et méthodologie

Plusieurs nouveaux vaccins ont été introduits dans le calendrier de vaccination des jeunes enfants entre 2004 et 2016. Le premier article inclus dans cette thèse présente l'évolution des couvertures vaccinales dans le temps dans le contexte de tous les changements au calendrier. L'identification des facteurs associés à un statut vaccinal incomplet permet de mieux décrire les populations les plus vulnérables qui peuvent particulièrement bénéficier des interventions en vaccination. Nous voulions aussi vérifier si ces facteurs étaient différents pour les vaccins au programme depuis 2006 et ceux nouvellement introduits au programme. Pour le deuxième article, considérant la pertinence d'utiliser les retards vaccinaux comme un indicateur pour mesurer la pénétration des programmes de vaccination en complémentarité avec la couverture vaccinale, nous avons choisi de documenter la prévalence des retards vaccinaux chez les enfants du Québec. Depuis le début des enquêtes de couverture vaccinale au Québec en 2006, la méthodologie d'enquête utilisée a permis d'obtenir des estimés valides de couverture vaccinale et a tenté de maximiser la réponse des parents. Dans le troisième article, l'impact de la validation des informations provenant du carnet auprès des vaccinoteurs a été évalué. Aussi, considérant le peu de données disponibles dans la littérature à ce sujet, nous avons estimé les couvertures vaccinales des répondants pour chacune des tentatives de contact auprès des parents. Cette information était importante pour évaluer l'impact sur la validité des résultats globaux de l'addition de chaque groupe de répondants. Cette section présente d'abord les objectifs pour chacun des articles rédigés. Les aspects méthodologiques communs aux trois articles sont par la suite présentés suivis des analyses spécifiques à chacun des articles.

2.1 Objectifs

À partir des données des enquêtes de couverture vaccinale des cohortes d'enfants âgés de 1 an et 2 ans au Québec de 2006 à 2016 les objectifs suivants ont été poursuivis :

2.1.1 Objectifs pour l'article 1

1. Décrire l'évolution des couvertures vaccinales complètes à 24 mois et estimer l'impact de l'addition de 5 doses de vaccins dans le calendrier de vaccination de 2004 à 2016 sur les couvertures vaccinales ;
2. Identifier les facteurs indépendamment associés à un statut vaccinal incomplet à 24 mois.

2.1.2 Objectifs pour l'article 2

3. Estimer la proportion des retards vaccinaux et les facteurs qui y sont associés pour les trois premières doses des vaccins DCaT recommandés à 2, 4 et 6 mois et pour la première dose de vaccin contre la rougeole recommandé à 12 mois ;

4. Estimer la proportion des enfants avec un statut vaccinal incomplet à 24 mois attribuable aux retards vaccinaux.
5. Identifier les facteurs indépendamment associés aux retards vaccinaux aux visites de 2, 4, 6 et 12 mois

2.1.3 Objectifs pour l'article 3

6. Estimer l'écart entre les estimés de couverture vaccinale obtenus à l'aide des carnets de vaccination uniquement et ceux après l'ajout de la validation auprès des vaccinateurs;
7. Comparer les estimés de couverture vaccinale selon les différentes étapes de la collecte des données.

2.2 Méthodes

2.2.1 Devis, population et collecte des données des études de couverture vaccinale réalisées au Québec.

Les six enquêtes de couverture vaccinale ont été réalisées de 2006 à 2016 auprès d'échantillons d'enfants âgés de 1 an et de 2 ans au moment de l'enquête. Les deux cohortes à l'étude sont définies selon l'année de naissance. Les six enquêtes de couverture vaccinale ont été réalisées auprès de 12 cohortes de naissance différentes (Tableau 2.1). La cohorte 1 an a été incluse dans les études afin de pouvoir déceler les problèmes rapidement après l'introduction de nouveaux vaccins ou de changements au programme. Pour la cohorte 2 ans, l'évaluation de la couverture vaccinale à l'âge de 24 mois est un indicateur couramment utilisé et permet d'évaluer l'ensemble du calendrier chez le jeune enfant (31,38,44).

Il s'agissait d'enquêtes descriptives transversales pour lesquelles les enfants étaient sélectionnés aléatoirement à partir du fichier d'inscription des personnes assurées (FIPA) de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). L'échantillonnage était également stratifié et proportionnel au poids démographique des régions sociosanitaires du Québec, à l'exception des deux régions nordiques (17 et 18) qui ont été exclues. Les taux de réponses ont varié selon l'année de l'enquête et l'analyse a été restreinte aux enfants nés au Québec afin d'avoir un groupe d'enfants exposés au même calendrier de vaccination (Tableau 2.1).

Tableau 2.1 Cohortes ciblées, taux de réponse et nombre d'enfants inclus dans l'analyse selon l'année de l'enquête, 2006 à 2016.

Année de l'enquête	Cohortes de naissance ciblées		Nombre d'enfants ciblés	Nombre de répondants (taux de réponse %)	Nombre d'enfants nés au Québec et inclus dans l'analyse		
	Dates de naissance (année/mois/jour) Cohorte 1 an	Dates de naissance (année/mois/jour) Cohorte 2 ans			Total	Cohorte 1 an	Cohorte 2 ans
2006	2004-10-01 au 2005-01-31	2003-12-01 au 2004-03-31	1200	844 (70 %)	791 (94 %)	410	381
2008	2006-10-01 au 2006-12-31	2006-01-01 au 2006-03-31	2000	1282 (64 %)	1282 (96 %)	626	605
2010	2008-07-01 au 2008-09-30	2007-10-01 au 2007-12-31	2000	1233 (62 %)	1172 (95 %)	602	570
2012	2010-07-01 au 2010-09-30	2009-10-01 au 2009-12-31	2000	1459 (73 %)	1418 (97%)	729	689
2014	2012-07-01 au 2012-09-30	2011-10-01 au 2011-12-31	2000	1384 (69 %)	1334 (96 %)	696	638
2016	2014-07-01 au 2014-09-30	2013-10-01 au 2013-12-31	2000	1295 (65 %)	1237 (96 %)	612	625

Méthode de collecte des données :

La méthode utilisée pour la collecte des données a été inspirée de celle proposée par Dillman & *al.*, (18,21) et présentée au chapitre 1. Les enquêtes comprenaient jusqu'à trois relances postales, dépendamment de l'année de l'enquête, ainsi qu'une relance téléphonique (Figure 2.1). Pour l'analyse, chacune des étapes a été regroupée sous le terme de « Contacts ». Un premier questionnaire (Questionnaire 1 - Contact # 1) accompagné d'une lettre d'invitation à l'étude ont été envoyés par la poste. Depuis 2012, un billet de 5\$ CAD est inclus dans ce premier envoi afin de remercier les parents pour le temps investi pour prendre connaissance du questionnaire et éventuellement y répondre. L'ajout d'un incitatif financier a été reconnu comme une mesure efficace pour améliorer le taux de réponse et réduire le risque de biais de sélection (18,94–96). Une augmentation dans le taux de réponse de 10 % a été observée suite à l'ajout de cette mesure en 2012. Ce type d'incitatif semble être plus efficace qu'une récompense promise en retour du questionnaire complété (18). Environ 1 ou 2 semaines après le 1^{er} envoi, une carte postale de rappel a été envoyée aux non répondants et a été incluse dans le contact # 1 compte tenu qu'elle est habituellement transmise rapidement après le questionnaire 1. Ensuite, un autre envoi complet (lettre d'invitation et même questionnaire) a été transmis environ 3 à 4 semaines après le 1^{er} envoi (Questionnaire 2 – Contact # 2). En l'absence de réponse, une relance téléphonique a été effectuée environ 2 semaines après le dernier envoi (Contact # 3). Les numéros de téléphone des parents n'étant pas transmis par la RAMQ, une recherche a été faite à l'aide du bottin téléphonique Canada 411. Depuis 2012, compte tenu de

la diminution des taux de réponse et de la difficulté à obtenir les numéros de téléphone des parents (53), un autre envoi postal complet (lettre d'invitation et même questionnaire) a été fait pour les non répondants et pour ceux sans numéro de téléphone retrouvé. Depuis 2016, cet envoi inclut un 2^e billet de 5\$ CAD (Questionnaire 3 – Contact # 4). Messer & Dillman (2011) ont observé une augmentation de 9 points de pourcentage dans le taux de réponse d'un questionnaire postal avec l'ajout d'un second 5\$ (88). Toutefois, des recherches additionnelles sont nécessaires afin de démontrer l'efficacité de cette méthode dans différents types d'études et pour évaluer si la qualité des données est améliorée en diminuant le biais de sélection (18). En 2014, le questionnaire 3 avait permis d'augmenter de 1 % le taux de réponse à l'enquête. En 2016, avec l'ajout du 2^e billet de 5\$, l'augmentation a été de 3 % pour la cohorte 1 an et de 4 % pour la cohorte 2 ans.

Source de données :

Le questionnaire envoyé aux parents reproduit les pages du carnet de vaccination (voir le lien vers le questionnaire utilisé en 2016 à l'annexe 7) et les parents étaient invités à y recopier les informations vaccinales provenant du carnet de l'enfant. Les parents pouvaient envoyer une copie (photos ou photocopies) du carnet à l'équipe de recherche au besoin. Seules les doses de vaccins inscrites avec date d'administration complète ont été considérées comme administrées. Le questionnaire comprenait un formulaire de consentement autorisant les chercheurs à faire la vérification des données vaccinales auprès des vaccinateurs de l'enfant. Le parent devait y inscrire les noms et adresses des vaccinateurs connus et retourner le formulaire de consentement signé. Le questionnaire recueillait aussi des informations sur certaines caractéristiques de l'enfant, de la mère et de la famille et sur les connaissances, attitudes et pratiques des parents concernant la vaccination.

Recherche de données vaccinales additionnelles :

Les enfants complètement vaccinés selon les informations disponibles au carnet étaient considérés d'emblée comme complètement vaccinés et aucune démarche additionnelle n'était faite (13–15). Pour les enfants avec un statut vaccinal incomplet, avec des doses non valides ou sans carnet de vaccination, l'histoire de vaccination depuis la naissance était demandée aux vaccinateurs identifiés par les parents. Avant le début de la collecte des données, les vaccinateurs du réseau public étaient contactés afin de les informer sur l'étude. Jusqu'à deux relances étaient effectuées auprès des vaccinateurs après l'envoi initial.

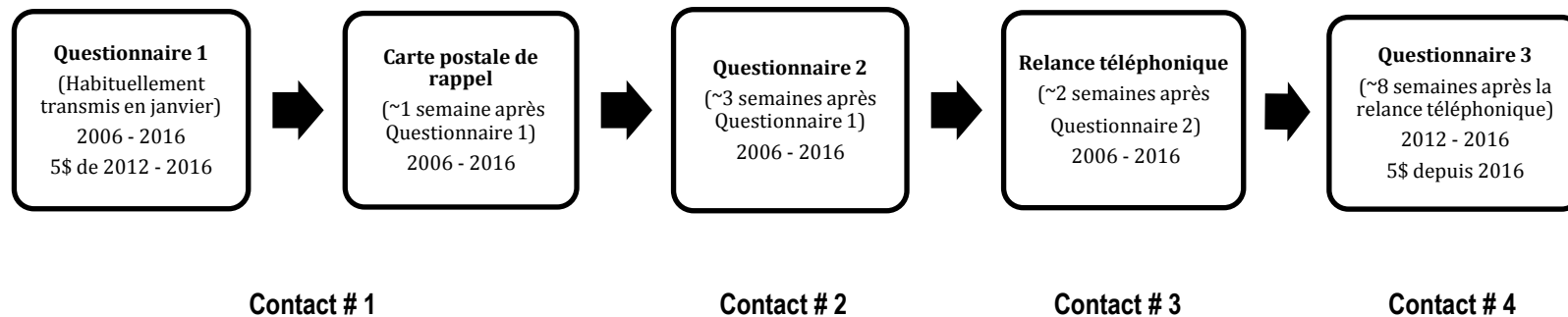


Figure 2.1: Étapes de la collecte des données des enquêtes de couverture vaccinale réalisées au Québec de 2006 à 2016

2.2.2 Variables utilisées pour l'analyse dans chacun des articles.

Les principales variables dépendantes utilisées pour l'analyse sont le statut vaccinal de l'enfant à 24 mois ainsi que les retards vaccinaux. Les critères utilisés pour considérer un enfant complètement vacciné ont varié selon le groupe d'âge (cohorte) et l'année de l'enquête (Tableau 2.2). Les critères pour les deux cohortes sont présentés à l'annexe 2. La couverture vaccinale a été calculée en utilisant au numérateur les enfants qui avaient reçu toutes les doses de vaccins recommandées au Protocole d'immunisation du Québec (3) à l'âge de 24 mois. Le dénominateur comprenait tous les enfants dans chacune des cohortes dont les parents avaient répondu à l'enquête. Une couverture vaccinale spécifique selon l'antigène (ou groupe d'antigènes) et le nombre de doses reçues à l'âge de 24 mois a aussi été présentée dans deux des trois articles (voir chapitres 3 et 5) en considérant le nombre de doses recommandées pour chacun des antigènes comme suit :

- Diphtérie, coqueluche, tétanos, poliomyélite, *Haemophilus Influenzae* type b (DCaT-VPI-Hib) : 1 dose, 2 doses, 3 doses, 4 doses ;
- Pneumocoque conjugué (Pneu-C) : 1 dose, 2 doses, 3 doses ;
- Rougeole, rubéole, oreillons (RRO) : 1 dose, 2 doses ;
- Méningocoque conjugué de sérogroupe C (Men C-C) : 1 dose ;
- Varicelle : 1 dose ;
- Rotavirus : 1 dose, 2 doses, 3 doses (si vaccin RotaTeq) ;
- Hépatite B : 1 dose, 2 doses, 3 doses.

Pour les analyses présentées dans cette thèse, une dose a été considérée en retard si elle a été administrée 30 jours ou plus après l'âge recommandé pour la vaccination. Cet indicateur correspond à celui utilisé au Canada et ailleurs majoritairement (7–9,26,27,29–32,97). Toutefois, l'indicateur utilisé au Québec est de deux semaines suivant l'âge recommandé. Puisque la plupart des vaccins recommandés aux différents âges (ex. 2 mois) sont administrés lors de la même visite, la présente analyse a utilisé comme marqueur de retard pour les trois premières visites, les doses de vaccins comprenant la composante DCaT recommandées à l'âge de 2, 4 et 6 mois et pour la visite de 12 mois, la 1^{ère} dose de vaccin avec la composante rougeole recommandée à cet âge (vaccin combiné RRO ou RROV). Puisque la présence d'un retard vaccinal à une visite de vaccination augmente la probabilité d'avoir un retard aux visites subséquentes, la plupart des analyses sur les retards vaccinaux ont porté sur les nouveaux retards. Ces derniers ont été définis comme la présence d'un retard à une visite de vaccination alors que les vaccins de la visite précédente avaient été administrés sans retard (ex. la proportion des enfants en retard pour la visite de 4 mois a été estimée pour les enfants sans retard à la visite de 2 mois).

Les variables indépendantes utilisées dans les analyses sont présentées au Tableau 2.3. Une occasion manquée de vaccination survient lorsqu'un enfant éligible à la vaccination ne reçoit pas toutes les doses prévues lors d'une même séance de vaccination (49).

Tableau 2.2 Calendriers de vaccination recommandé au Québec avant l'âge de 24 mois et critères de validation selon l'année de l'enquête, 2006-2016.

Vaccins et calendriers recommandés	Âge minimal et intervalle minimal entre les doses	Enquêtes où les vaccins étaient recommandés
DCaT-VPI-Hib 2, 4, 6 et 18 mois	Dose 1 : 42 jours Dose 2 : dose 1+28 jours Dose 3 : dose 2+28 jours Dose 4 : dose 3+183 jours Hib : Au moins une dose \geq 365 jours.	2006-2014
DCaT-HB-VPI-Hib 2, 4 et 18 mois DCaT-VPI-Hib 6 mois	Dose 1 : 42 jours Dose 2 : dose 1+28 jours Dose 3 : dose 2+28 jours Dose 4 : dose 3+183 jours Hib : Au moins une dose \geq 365 jours. HB : 3 doses nécessaires*	2016-
Pneu-C 2, 4 et 12 mois	Dose 1 : 42 jours Dose 2 : dose 1+28 jours Dose 3 : 365 jours / dose 2+56 jours 2 doses si \geq 365 jours 1 dose si \geq 730 jours	2008-2016
Rotavirus 2 et 4 mois 6 mois (vaccin RotaTeq seulement)	Dose 1 : 42 jours Dose 2 : dose 1+28 jours Dose 3 : dose 2+28 jours	2014-2016
RRO 12 et 18 mois	Dose 1 : 365 jours Dose 2 : dose 1+ 28 jours	2006-2016
Varicelle [§] 12 ou 18 mois	Une dose à 365 jours	2008-2016
Men-C-C 12 mois	Une dose à 365 jours	2006-2016

DCaT-VPI-Hib : Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche acellulaire, la poliomyélite et *Haemophilus influenzae* de type B / DCaT-VPI-Hib-HB : Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche acellulaire, la poliomyélite, *Haemophilus influenzae* de type B et Hépatite B / Pneu-C : vaccin conjugué contre le pneumocoque / Rota : vaccin contre le rotavirus / RRO : vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons / Men-C-C : vaccin contre le méningocoque de sérogroupe C. § Utilisation du vaccin RROV (vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle) depuis mai 2008.

* Lorsque le vaccin contre l'hépatite B est administré à la naissance, 3 doses sont recommandées : L'intervalle minimal entre la dose 1 et la dose 2 est de 4 semaines. La dose 3 doit être administrée au plus tôt à 22 semaines (6 mois moins 2 semaines).

Tableau 2.3 Variables indépendantes utilisées dans l'analyse

Nom de la variable	Codification utilisée
Année de l'enquête	2006, 2008, 2010, 2012, 2014, 2016
Cohortes	1 an, 2 ans
Lieu de naissance de l'enfant	Québec, Autres provinces du Canada, à l'extérieur du Canada
Sexe	Fille, Garçon
Âge de la mère à la naissance de l'enfant	< 20 ans, 20-29 ans, 30-39 ans, ≥ 40 ans
Langue maternelle de la mère*	Français, Anglais, Autres
Pays d'origine de la mère*	Canada, Autres
Niveau de scolarité de la mère	< Études secondaires, Études secondaires complétées, Études collégiales complétées, Études universitaires complétées
Rang de l'enfant dans la famille	Premier, ≥ 2
Fréquentation d'un service de garde au moins une journée par semaine	Oui, Non
Présence d'un problème de santé qui nécessite un suivi médical régulier	Oui, Non
Âge gestationnel à la naissance de l'enfant†	< 37 semaines, ≥ 37 semaines
Type de famille	Vivant avec conjoint / conjointe, Vivant sans conjoint / conjointe
Professionnel ayant assisté l'accouchement*	Médecin, Sages-femmes, Autres
Vaccinateur principal	CLSC seulement, Clinique médicale / hôpital, Mixte (CLSC et Clinique médicale / hôpital)
Occasions manquées à la visite de 2 mois	Oui, Non
Occasions manquées à la visite de 12 mois	Oui, Non
Retard à la visite de 2 mois§	Oui, Non
Retard à la visite de 4 mois§	Oui, Non
Retard à la visite de 6 mois§	Oui, Non
Retard à la visite de 12 mois§	Oui, Non

* L'information sur ces variables n'a pas été collectée en 2006 et 2008.

† Avant 2016, cette variable était mesurée en semaines (continue)

§ Retard de 30 jours et plus après le moment prévu pour la vaccination.

2.2.3 Calcul de puissance et taille d'échantillon :

Les tailles d'échantillon pour chacune des enquêtes ont été établies pour une couverture vaccinale provinciale à 24 mois estimée à 80 %, un taux de réponse de 70 %, un calcul des intervalles de confiance exact à 95 % et une précision de $\pm 3\%$ dans les estimés de couverture vaccinale à l'échelle provinciale. Pour les enquêtes réalisées de 2006 à 2016, nous avons des données pour 7183 enfants nés au Québec, soit 3675 de la cohorte 1 an et 3508 de la cohorte 2 ans.

Les calculs de puissance ont été réalisés dans le cadre du plan d'analyse pour le projet (Tableaux 2.4 et 2.5). En utilisant la formule proposée par Hanley et Moodie, 2011 (98), nous avons simulé différents scénarios pour le calcul de puissance en variant la probabilité d'exposition et de l'issue. Pour cet exercice, l'issue évaluée était le statut vaccinal incomplet à 24 mois et l'exposition la présence de retards vaccinaux à 2 mois, en lien avec les objectifs des articles 1 et 2. Puisque plusieurs analyses ont été faites seulement avec la cohorte 2 ans, les 3508 enfants de cette cohorte nés au Québec ont été utilisés pour les calculs de puissance. Les paramètres suivants ont été utilisés pour le calcul de puissance et la formule est présentée en (a).

n : nombre d'observations, où une observation correspond à un sujet, pour 2006-2016 = 3508
 π : proportion des observations attendues pour lesquelles $y=1$ (statut vaccinal incomplet à 24 mois) \approx de 10 % à 25 (basé sur les résultats des enquêtes de 2006 à 2016)
 Δ : Delta : log (RC) \approx RC de 2 à 2,5 (basé sur la littérature)
P : Proportion d'enfants qui ont un retard à l'âge de 2 mois \approx de 2 % à 18 % (basé sur les résultats des enquêtes de 2006 à 2016)
 $Z_{1-\alpha/2}$: Valeur de z pour un alpha de 0,05= 1,96

Formule pour le calcul de la puissance :

(a)

$$\left[\left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta} \right)^2 \times \frac{1}{\Delta^2} \times \left(\frac{1}{p_1(1-p_1)} \right) \times \frac{1}{\pi(1-\pi)} \right]$$

$$\Leftrightarrow \left[n\Delta^2\pi(1-\pi)p_1(1-p_1) \right]^{\frac{1}{2}} - z_{1-\frac{\alpha}{2}} = z_{1-\beta}$$

$$\Leftrightarrow \Phi \left\{ \left[n\Delta^2\pi(1-\pi)p_1(1-p_1) \right]^{\frac{1}{2}} - z_{1-\frac{\alpha}{2}} \right\} = 1 - \beta$$

Tableau 2.4 Calcul de puissance cohorte 2 ans nés au Québec en utilisant un RC de 2,5:

	Variation de P (retards vaccinaux à 2 mois)				
N=3508	2 %	5 %	8 %	13 %	18 %
Variation de π (statut vaccinal incomplet)					
10 %	60,6%	93,5 %	99,1 %	99,9 %	99,9 %
15 %	75,6 %	98,5 %	99,9 %	99,9 %	99,9 %
20 %	84,5 %	99,6 %	99,9 %	100 %	100 %
25 %	89,6 %	99,9 %	99,9 %	100 %	100 %

Tableau 2.5 Calcul de puissance cohorte 2 ans nés au Québec en utilisant un RC plus conservateur de 2 :

	Variation de P (retards vaccinaux à 2 mois)				
N=3508	2 %	5 %	8 %	13 %	18 %
Variation de π (statut vaccinal incomplet)					
10 %	40,7 %	76,6 %	91,6 %	98,5 %	99,7 %
15 %	53,6 %	89,2 %	97,8 %	99,9 %	99,9 %
20 %	63,3 %	94,7 %	99,4 %	99,9 %	99,9 %
25 %	70,2 %	97,2 %	99,8 %	99,9 %	100 %

À la lumière des différents scénarios, la puissance prévue pour les analyses était très acceptable. On peut constater que la puissance pourrait être plus faible lorsque la fréquence de l'exposition est faible (2 %) et que la fréquence de l'issue est faible (<15 %), et ce, plus particulièrement avec un RC de 2.

2.2.4 Traitement des données manquantes :

Pour chacune des variables disponibles de 2006 à 2016, la proportion de données manquantes était faible, soit inférieure à 4 % pour chacune des variables (± 10 % au total). Ces données manquantes ont été retirées pour les analyses de comparaison et les analyses multivariées. On a émis l'hypothèse que ces données manquantes étaient complètement aléatoires et de nature accidentelle (certaines questions n'ont pas été répondues) (99). Pour les caractéristiques socio-démographiques, il est possible que certaines données manquantes soient associées à d'autres informations collectées. Par exemple, certains parents adoptifs n'ont pas répondu aux questions sur le rang de l'enfant, le niveau de scolarité de la mère, la langue maternelle de la mère, le pays de naissance de la mère et l'âge de la mère à la naissance. Dans ce cas il s'agit de données manquantes structurelles de façon aléatoire puisque l'on est en mesure d'identifier pour quelle raison les données étaient manquantes (adoption). Pour contrer ce problème, des précisions ont été apportées au questionnaire de l'enquête de 2016 pour préciser que ces questions s'appliquent également aux enfants adoptés. Toutefois, certaines données seront manquantes puisque plusieurs questions ont été ajoutées au fil des enquêtes. Ces

données manquantes dues aux modifications du questionnaire sont de nature contextuelle et aléatoire. La probabilité que les données soient manquantes est expliquée par l'année de l'enquête, information qui est connue. Aucune stratégie d'imputation n'a été réalisée pour ces données manquantes puisqu'il serait difficile d'utiliser les résultats des enquêtes avec des données complètes pour inférer ceux des enquêtes précédentes. Ces variables (langue maternelle, pays de naissance de la mère et professionnel ayant assisté l'accouchement) ont donc été retirées des analyses principales pour éviter de diminuer la taille d'échantillon. Des analyses de sensibilité ont toutefois été réalisées en utilisant les données des enquêtes de 2010 à 2016 pour lesquelles les mêmes questions ont été utilisées.

2.2.5 Considérations éthiques :

Tous les protocoles des enquêtes de 2006 à 2016 ont été soumis et approuvés par le Comité d'éthique de la recherche du CHU de Québec-Université Laval. Une autorisation a été reçue de la Commission d'accès à l'information du Québec (CAIQ) pour obtenir de la RAMQ les données nominatives sur les enfants visés par l'enquête. Les parents visés par les enquêtes étaient totalement libres d'y participer. Le refus de répondre au questionnaire n'entraînait aucune conséquence négative. La recherche chez le vaccinateur a été effectuée après avoir obtenu le consentement écrit des parents. Ces derniers étaient également informés si des doses de vaccins étaient manquantes pour leur enfant. De plus, ils avaient accès à une infirmière ou étaient référés à leur vaccinateur dans le cas où l'enquête soulevait des questions particulières concernant l'immunisation de leur enfant. La confidentialité des données de l'enquête a été préservée par la stricte application des mesures requises pour en garantir le respect. Seul le personnel de l'étude avait accès aux données de l'étude après avoir signé un formulaire d'engagement et de confidentialité. Les données sur les participants à l'enquête ont été conservées sous clé dans des locaux sécurisés pour une période minimale de 5 ans.

2.2.6 Analyses spécifiques au premier article: « Impact of the addition of new vaccines in the early childhood schedule on vaccine coverage by 24 months of age from 2006 to 2016 in Quebec, Canada »

Définitions des variables utilisées : Rappelons qu'un des objectifs du premier article était d'évaluer l'impact sur les couvertures vaccinales à 24 mois de l'ajout de 5 doses de vaccins dans le calendrier de vaccination des enfants au Québec entre 2004 et 2016. Trois définitions d'issues principales ont été utilisées pour les comparaisons dans le temps. D'abord, plusieurs des analyses ont été réalisées en ne considérant que la vaccination complète pour les antigènes communs à chacune des enquêtes, soit la diphtérie, le tétanos, la coqueluche acellulaire, la poliomyélite, l'*Haemophilus Influenzae* de type b (vaccin combiné DCaT-VPI-Hib), la rougeole, la rubéole et les oreillons (vaccin combiné RRO) et le méningocoque de séro groupe C (Men-C-C). Ensuite, nous avons considéré la vaccination complète que pour les nouveaux antigènes incluant seulement ceux qui se sont ajoutés au fil des ans depuis 2008 et qui ont été utilisés dans l'évaluation du statut vaccinal de l'enfant, soit : le vaccin conjugué contre le pneumocoque (Pneu-C), la varicelle (var), le rotavirus (rota) et l'hépatite B (HB). Enfin, nous avons considéré la vaccination complète pour tous les antigènes incluant à la fois les antigènes communs et les nouveaux antigènes. La variable dépendante principale pour cet article était le statut vaccinal de l'enfant à l'âge de 24 mois qui était catégorisée de façon dichotomique, soit complet ou incomplet. Les critères pour considérer un enfant complètement vacciné ont été présentés à la section 3.2.2 et dans l'article. L'estimation de la couverture vaccinale a été présentée pour les antigènes communs et tous les antigènes. Les variables utilisées dans les analyses multivariées afin d'identifier les facteurs associés à un statut vaccinal incomplet pour les antigènes communs étaient: l'année de l'enquête, le sexe, l'âge de la mère à la naissance de l'enfant, le niveau d'éducation de la mère, le rang de l'enfant, la présence d'une maladie chronique, l'âge gestationnel à la naissance, le fait de vivre ou non avec un conjoint, le vaccinateur principal, et la présence d'occasions manquées et de retards vaccinaux à 2 et 12 mois. Ces variables avaient été identifiées comme facteurs potentiellement associées au statut vaccinal à la suite d'une revue de littérature exhaustive. Les variables qui n'ont été collectées que pour certaines enquêtes ont été exclues (langue parlée par la mère, le pays d'origine de la mère, le professionnel ayant assisté l'accouchement). Plusieurs variables étaient dichotomiques et pour les autres, des catégories étaient déjà prévues dans le questionnaire. La décision pour la modélisation des variables avec des variables indicatrices ou de façon ordinale a été établie en fonction de l'ajustement du modèle (critère d'information « Akaike information criterion (AIC) » et « Schwartz criterion (SC) ») et des résultats descriptifs selon l'issue d'intérêt. L'année de référence pour la variable « année de l'enquête » était 2016 pour faciliter la présentation des résultats. Pour le modèle avec les antigènes communs à chacune des enquêtes, la variable « scolarité de la mère » a été modélisée de façon ordinale puisque l'ajustement du modèle était meilleur et les résultats descriptifs étaient cohérents avec une relation linéaire entre cette variable et le statut vaccinal incomplet à 24 mois. La variable « âge de la mère à la naissance de l'enfant »

a été modélisée avec des variables indicatrices puisque la relation avec le statut vaccinal incomplet ne semblait pas linéaire. La variable de référence utilisée était la catégorie « 30-39 ans » qui était celle avec le plus grand nombre d'individus. Les variables ont été modélisées de la même façon pour le modèle avec les nouveaux antigènes seulement, excluant l'année 2006.

Analyses statistiques :

Les intervalles de confiance pour les estimés de couverture vaccinale ont été calculés avec la méthode exacte de Clopper & Pearson. Les méthodes asymptotiques pour calculer les intervalles de confiance, basées sur la distribution normale ou de Poisson pour approximer la distribution binomiale, ne devraient être utilisées que lorsque la méthode exacte, basée sur la distribution des données, a échoué (100). La probabilité d'un statut vaccinal incomplet à 24 mois a d'abord été évaluée pour les antigènes communs à l'aide d'une régression logistique multivariée (modèle 1). Nous avons par la suite évalué si les mêmes facteurs étaient identifiés pour les nouveaux antigènes ajoutés au fil des années avec une restriction pour les années 2008-2016 (modèle 2). Les paramètres ont été estimés avec la méthode du maximum de vraisemblance. Les variables indépendantes ont été testées pour l'inclusion dans le modèle en utilisant une procédure de type « backward » avec un niveau de signification statistique fixé à 0,05. Puisque nous avons exploré les tendances dans le temps, l'année de l'enquête a été maintenue dans le modèle pour la validité d'apparence. Les hypothèses des deux modèles ont été testées. Pour le modèle 1, nous avons d'abord vérifié la multicollinéarité avec les facteurs d'inflation de la variance (VIF) pour chacune des variables indépendantes et aucun VIF n'était supérieur à 10. Afin de déterminer la présence d'observations extrêmes ou aberrantes, les DFBETA pour chacune des variables indépendantes ont été vérifiés. Aucune observation n'a semblé se démarquer. En fonction du devis de l'étude, nous avons considéré que l'hypothèse d'indépendance était respectée. Aucun problème de sur-dispersion n'a été décelé. Pour le modèle 2, la vérification des hypothèses a donné les mêmes conclusions, à l'exception d'une valeur extrême détectée pour le DFBETA associé à l'année de l'enquête 2014. Les résultats étaient peu influencés par le retrait de l'identifiant associé à cette valeur extrême qui a donc été maintenu dans le modèle.

Modèle 1 : $\text{Logit} (P (\text{statut incomplet à 24 mois antigènes communs}=1 | X)) = \beta_0 + \beta_1\text{année}_{2006} + \beta_2\text{année}_{2008} + \beta_3\text{année}_{2010} + \beta_4\text{année}_{2012} + \beta_5\text{année}_{2014} + \beta_6\text{vaccinateur} + \beta_7\text{rang} + \beta_8\text{service_de_garde} + \beta_9\text{problème_santé} + \beta_{10}\text{famille} + \beta_{11}\text{OM}^3\text{_2mois} + \beta_{12}\text{OM_12mois} + \beta_{13}\text{retard_2mois} + \beta_{14}\text{retard_12mois}$

Modèle 2 : $\text{Logit} (P (\text{statut incomplet à 24 mois nouveaux antigènes}=1 | X)) = \beta_0 + \beta_1\text{année}_{2008} + \beta_2\text{année}_{2010} + \beta_3\text{année}_{2012} + \beta_4\text{année}_{2014} + \beta_7\text{rang} + \beta_{11}\text{OM_2mois} + \beta_{12}\text{OM_12mois} + \beta_{13}\text{retard_2mois} + \beta_{14}\text{retard_12mois}$

³ OM: Occasions manquées.

Enfin, des analyses de sensibilité ont été réalisées en ajoutant les variables collectées à partir de 2010, soit la langue de la mère, le pays d'origine de la mère et le professionnel ayant assisté l'accouchement. Le modèle a été restreint aux enquêtes de 2010 à 2016. Ces variables n'ont pas atteint le niveau de signification statistique afin d'être maintenue dans le modèle.

2.2.7 Analyses spécifiques au deuxième article: « Impact of vaccine delays at the 2, 4, 6 and 12 month visits on incomplete vaccination status by 24 months of age in Quebec, Canada »

Définitions des variables utilisées :

Pour cet article, deux variables dépendantes ont été utilisées. D'abord, les nouveaux retards vaccinaux ont été évalués pour les vaccins avec la composante DCaT prévus à 2, 4 et 6 mois et pour la 1^{ère} dose de vaccin avec la composante rougeole, prévue à 12 mois tel que défini au point 2.2.2. Cette variable a été traitée de façon dichotomique, soit l'absence ou la présence de retard parmi les enfants qui avaient reçu la dose d'intérêt. La cohorte « 1 an » et la cohorte « 2 ans » ont été utilisées pour cette analyse pour maximiser la puissance statistique. Ensuite, le statut vaccinal à l'âge de 24 mois, défini comme complet ou incomplet, a été évalué en utilisant les antigènes communs à toutes les enquêtes, tel que défini au point 2.2.6. Les critères pour considérer un enfant complètement vacciné ont été présentés à la section 2.2.2 et dans l'article.

Pour l'évaluation de l'impact des nouveaux retards vaccinaux sur le statut vaccinal à 24 mois, l'exposition d'intérêt était les nouveaux retards à 2, 4, 6 et 12 mois. Au départ, nous avons construit un graphique acyclique et orienté pour comprendre les relations entre les différentes variables. Par souci de simplifier la présentation, nous avons décrit les variables potentiellement confondantes de l'association entre le retard vaccinal et le statut incomplet sous forme de tableau (Tableau 2.6). Ces variables avaient été identifiées comme facteurs potentiellement associés aux retards vaccinaux ou au statut vaccinal à la suite d'une revue de littérature exhaustive. Les variables qui n'ont pas été collectées de 2006 à 2016 ont été exclues (langue parlée par la mère, le pays d'origine de la mère, le professionnel ayant assisté l'accouchement) et ne sont pas présentées au Tableau 2.6. Les variables étaient soit de nature dichotomique ou avaient des valeurs appartenant à des catégories déjà prévues dans le questionnaire. La décision d'utiliser des variables indicatrices ou ordinales pour la modélisation a été établie en fonction de l'ajustement du modèle (statistique QICu) et des résultats descriptifs selon l'issue d'intérêt. L'année de l'enquête a été traitée de façon ordinale en lien avec l'ajout d'un terme d'interaction entre l'année de l'enquête et les retards vaccinaux. L'ajustement des modèles était meilleur avec l'utilisation des variables indicatrices pour l'âge de la mère à la naissance de l'enfant (catégorie de référence : 30-39 ans) et le niveau de scolarité de la mère (catégorie de référence : universitaire complété).

Les mêmes variables ont été utilisées afin d'identifier les facteurs associés à un nouveau retard vaccinal et les mêmes critères ont été utilisés pour le choix sur la modélisation des variables. L'année de l'enquête a été modélisée avec les variables indicatrices afin de faciliter l'interprétation (catégorie de références : 2016). Pour les facteurs associés aux nouveaux retards vaccinaux à 2 et 4 mois, l'âge de la mère a été modélisé à l'aide des variables indicatrices (catégorie de référence : 30-39 ans) et le niveau de scolarité de la mère a été modélisé de façon ordinale. Enfin, pour les facteurs associés aux nouveaux retards à 6 et 12 mois, les variables indicatrices ont été utilisées pour l'âge et le niveau de scolarité de la mère, en utilisant les mêmes catégories de références que celles décrites ci-haut.

Tableau 2.6 Facteurs potentiellement confondants de l'association entre les retards vaccinaux et le statut vaccinal à 24 mois

Variables*	Causes potentielles de l'exposition (retards vaccinaux)	Causes potentielles de l'issue (statut vaccinal à 24 mois)	Effet potentiel de l'exposition	Références
Année de l'enquête	Oui	Oui	Non	Non applicable. Inhérent à l'analyse réalisée.
Rang de l'enfant dans la famille / taille de la famille	Oui	Oui	Non	Walton 2017, O'Donnell 2017, Bell 2015, Lernout 2014, Boulianne 2014, Robert 2014, Babirye 2012, Danis 2010, Zhang 2008, Gust 2008, Akmatov 2008, Dayan 2006, Luman 2005, Dombkowski 2004, Strine 2003.
Type de famille (vivant avec conjoint)/ statut marital	Oui	Oui	Non	Bell 2015, Babirye 2012, Zhang 2008, Gust 2008, Akmatov 2008, Luman 2005, Dombkowski 2004.
Occasions manquées de vaccination	Oui	Oui	Non	O'Donnell 2017, Boulianne 2014
Type de vaccinateurs	Oui	Oui	Il n'est pas impossible que la présence d'un retard vaccinal à une visite soit associée au lieu de vaccination pour une prochaine visite, mais ne devrait pas avoir d'impact dans notre analyse puisque l'on regarde par visite et que l'on a restreint aux nouveaux retards.	Zhao 2017, Kiely 2016, Lernout 2014, Robert 2014, Luman, 2005 Sabnis 1998, Tanguay 1997.
Âge de la mère à la naissance de l'enfant	Oui	Oui	Non	Bell 2015, Lernout 2014, Danis 2010, Zhang 2008, Strine 2008
Scolarité de la mère	Oui	Oui	Non	Gilbert 2017, O'Donnell 2017, Dayan 2006, Luman 2005
Age gestationnel	Oui	Oui	Non	Zhang 2008, Fiks 2006
Présence de maladie chronique / Maladie modérée ou sévère le jour de la vaccination	Possible**	Possible**	Non	Sabnis, 1998

Variables*	Causes potentielles de l'exposition (retards vaccinaux)	Causes potentielles de l'issue (statut vaccinal à 24 mois)	Effet potentiel de l'exposition	Références
Sexe de l'enfant	Oui	Oui	Non	Walton 2017
Fréquentation d'un milieu de garde / situation d'emploi de la mère.	Oui	Possible	Non	Theeten 2007, Bailly 2007

*Variables issues des résultats des analyses multivariées des différentes études consultées et des variables collectées dans les enquêtes de couverture vaccinale des enfants de 1-2 ans au Québec depuis 2006.

**Dans l'étude réalisée par Sabnis & al., 1998, les résultats suggéraient une augmentation de la probabilité d'avoir une occasion manquée de vaccination en présence de maladie modérée ou sévère comparativement à l'absence de maladie.

Analyses statistiques : L'impact des nouveaux retards vaccinaux à chacune des visites à 2, 4, 6 et 12 mois sur le statut vaccinal à 24 mois a été estimé à l'aide d'une régression de Poisson robuste. Des modèles différents ont été construits pour chacune des visites (modèles 1 à 4). La procédure GENMOD dans SAS a été utilisée avec un lien log et un estimateur robuste pour la variance. La régression de Poisson robuste est une alternative à la régression logistique afin d'estimer directement un rapport de risque, en évitant les problèmes de convergence associés à l'utilisation de la régression log binomiale (101–103). Puisqu'il s'agit d'une enquête transversale, la probabilité d'avoir un statut vaccinal incomplet (ou complet) à 24 mois représente une prévalence. Toutefois, en lien avec plusieurs aspects spécifiques à cette étude, cette prévalence peut s'interpréter comme le « risque » d'avoir un statut vaccinal incomplet (ou complet). L'histoire vaccinale jusqu'à l'âge de 24 mois est obtenue pour les enfants d'une cohorte de naissance donnée. Tous les enfants de cette cohorte sont considérés à « risque » d'être vaccinés à partir d'un moment fixé, c'est-à-dire l'âge auquel les vaccins sont recommandés. L'enfant qui a reçu une dose de vaccin spécifique ou qui a un statut complet à un moment donné conserve ce statut par la suite.

Dans la régression log binomiale, le maximum de vraisemblance est utilisé pour l'estimation des paramètres et du rapport de risque directement. La probabilité de l'issue binomiale est modélisée de la façon suivante : $P(Y=1|X_1, X_2, \dots, X_k) = e^{X\beta}$ où $X\beta = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k$. Ainsi, $\exp(\beta_1)$ est égal au rapport de risque pour une unité d'augmentation de X_1 ajusté pour les variables potentiellement confondantes (104). Le modèle impose une restriction pour l'estimation des paramètres puisque l'on estime une probabilité qui doit se situer entre 0 et 1. Dans certaines situations, surtout en présence de variables quantitatives, le maximum de vraisemblance peut échouer car les valeurs prédites ne se retrouvent pas entre 0 et 1. C'est pourquoi nous avons utilisé une régression de Poisson robuste et les estimations d'équation pour estimer les paramètres du modèle. Les estimations d'équation sont une approche dite « semi-paramétrique » qui ne nécessite pas de faire une hypothèse quant à la distribution des données. La distribution de Poisson a été utilisée comme distribution de travail, notre issue étant de forme binaire, puisque la fonction des erreurs à minimiser est semblable à celle pour des données binomiales et qu'il n'y a habituellement pas de problème de convergence. La validité des résultats obtenus avec cette méthode est peu affectée par une mauvaise spécification du modèle (104). Les résultats descriptifs suggéraient que l'effet du retard vaccinal sur le statut vaccinal à 24 mois pouvait être différent selon l'année de l'enquête. L'effet modifiant de l'année de l'enquête a ainsi été évalué par l'ajout d'un terme d'interaction entre les retards vaccinaux et l'année de l'enquête dans chacun des modèles. Toutes les variables potentiellement confondantes ont été maintenues dans le modèle sans aucune sélection (105,106). Les hypothèses de tous les modèles ont été testées. Pour le modèle 1, nous avons d'abord vérifié la multicollinéarité avec les facteurs d'inflation de la variance (VIF) pour chacune des variables indépendantes et aucun VIF n'était supérieur à 10. Afin de déterminer la présence d'observations extrêmes ou aberrantes, les

DFBETA ont été vérifiés seulement pour la variable indépendante d'intérêt, soit les retards vaccinaux. Aucune observation n'a semblé se démarquer. En fonction du devis de l'étude, nous avons considéré que l'hypothèse d'indépendance était respectée. L'utilisation d'un estimateur robuste permet de corriger la variance en présence de problème de sur-dispersion. Pour les autres modèles, la vérification des hypothèses a donné les mêmes conclusions. Nous avons également utilisé une régression Poisson robuste avec la procédure GENMOD dans SAS et un lien log pour identifier les facteurs associés aux nouveaux retards vaccinaux à chacune des visites (modèles 5 à 8). Les variables indépendantes ont été testées pour l'inclusion dans le modèle en utilisant une procédure de type « backward » avec un niveau de signification statistique fixé à 0,05. L'année de l'enquête a été maintenue dans le modèle pour la validité d'apparence. Les hypothèses ont également été testées pour ces modèles en utilisant les mêmes méthodes à l'exception que les DFBETA ont été vérifiés pour toutes les variables retenues dans le modèle final. Aucun problème n'a été décelé lors de cette vérification.

Modèle 1 : $\text{Log} (P (\text{statut incomplet à 24 mois antigènes communs}=1 | X)) = \beta_0 + \beta_1 \text{retardsDCaT1} + \beta_2 \text{année} + \beta_3 \text{année} * \text{retardsDCaT1} + \beta_z \text{autres variables}$

Modèle 2 : $\text{Log} (P (\text{statut incomplet à 24 mois antigènes communs}=1 | X)) = \beta_0 + \beta_1 \text{nouveaux_retardsDCaT2} + \beta_2 \text{année} + \beta_2 \text{année} * \text{nouveaux_retardsDCaT2} + \beta_z \text{autres variables.}$

Modèle 3 : $\text{Log} (P (\text{statut incomplet à 24 mois antigènes communs}=1 | X)) = \beta_0 + \beta_1 \text{nouveaux_retardsDCaT3} + \beta_2 \text{année} + \beta_3 \text{année} * \text{nouveaux_retardsDCaT3} + \beta_z \text{autres variables}$

Modèle 4 : $\text{Log} (P (\text{statut incomplet à 24 mois antigènes communs}=1 | X)) = \beta_0 + \beta_1 \text{nouveaux_retardsRougeole1} + \beta_2 \text{année} + \beta_3 \text{année} * \text{nouveaux_retardsRougeole1} + \beta_z \text{autres variables}$

Modèle 5 : $\text{Log} (P (\text{retards vaccinaux à 2 mois (DCaT1)} =1 | X)) = \beta_0 + \beta_1 \text{année 2006} + \beta_2 \text{année 2008} + \beta_3 \text{année 2010} + \beta_4 \text{année 2012} + \beta_5 \text{année 2014} + \beta_6 \text{éducation_mère} + \beta_7 \text{rang} + \beta_8 \text{service_de_garde} + \beta_9 \text{Famille} + \beta_{10} \text{OM_2mois}$

Modèle 6 : $\text{Log} (P (\text{nouveaux retards vaccinaux à 4 mois (DCaT2)} =1 | X)) = \beta_0 + \beta_1 \text{année 2006} + \beta_2 \text{année 2008} + \beta_3 \text{année 2010} + \beta_4 \text{année 2012} + \beta_5 \text{année 2014} + \beta_6 \text{éducation_mère} + \beta_7 \text{rang} + \beta_8 \text{vaccinateur_2mois}$

Modèle 7 : $\text{Log} (P (\text{nouveaux retards vaccinaux à 6 mois (DCaT3)} =1 | X)) = \beta_0 + \beta_1 \text{année 2006} + \beta_2 \text{année 2008} + \beta_3 \text{année 2010} + \beta_4 \text{année 2012} + \beta_5 \text{année 2014} + \beta_6 \text{rang} + \beta_7 \text{vaccinateur_2mois}$

Modèle 8 : $\text{Log} (P (\text{nouveaux retards vaccinaux à 12 mois (MMR1)} =1 | X)) = \beta_0 + \beta_1 \text{année 2006} + \beta_2 \text{année 2008} + \beta_3 \text{année 2010} + \beta_4 \text{année 2012} + \beta_5 \text{année 2014} + \beta_6 \text{rang} + \beta_7 \text{age_gestationnel} + \beta_8 \text{vaccinateur} + \beta_9 \text{OM_12mois}$

Dans l'objectif d'estimer un effet causal moyen, nous avons calculé une différence de risque standardisée en utilisant les paramètres obtenus avec les modèles de régression Poisson robuste. Pour chacun des modèles

nous avons estimé la probabilité d'un statut incomplet à 24 mois dans la situation où tous les enfants sont exposés à un retard vaccinal et la probabilité d'un statut incomplet à 24 mois dans la situation où ces mêmes enfants sont non exposés à un retard vaccinal, et ce, avec ajustement pour tous les facteurs potentiellement confondants. Les proportions standardisées (marginales) ainsi calculées correspondent à une moyenne pondérée des moyennes conditionnelles obtenues avec l'approche habituelle. Les proportions marginales réfèrent à toute la population tandis que les proportions conditionnelles réfèrent à une partie de la population qui a été exposée. La différence de risque standardisée est ainsi obtenue par la différence entre les deux proportions calculées et estime un effet causal moyen (107). En référence au modèle contrefactuel, une exposition a un effet causal chez un individu si la probabilité d'une issue Y lorsque $Y^{a=1}$ (i.e. la probabilité d'une issue si exposé) est différente de la probabilité d'une issue Y lorsque $Y^{a=0}$ (i.e. la probabilité d'une issue si non exposé). Il s'agit des probabilités marginales en référence à toute la population et $Y^{a=1}$ et $Y^{a=0}$ correspondent aux issues contrefactuelles. La procédure SAS que nous avons utilisée pour obtenir ces différences de proportions standardisées est la suivante :

1. Nous avons créé une banque de données augmentée qui comprenait 3 copies de chacune des observations :
 - une copie avec les données originales ;
 - une copie pour estimer l'issue où tous les enfants sont non exposés (aucun retard) et l'issue (statut vaccinal) est manquante ;
 - une copie pour estimer l'issue où tous les enfants sont exposés (avec retards) et l'issue (statut vaccinal) est manquante.
2. Les probabilités prédites ont été obtenues en utilisant chacun des modèles 1 à 4 ajustés pour les variables potentiellement confondantes, en utilisant la banque de données augmentée.
3. Nous avons calculé la différence entre les proportions de statut incomplet à 24 mois pour la copie où tous les enfants étaient exposés et la copie où tous les enfants étaient non exposés.

La fraction des enfants avec un statut incomplet à 24 mois attribuable à un retard vaccinal à 2, 4, 6 et 12 mois a été estimée avec la même approche que celle pour la différence de risque. La fraction attribuable (FA) dans la population est une mesure d'intérêt en santé publique puisqu'elle permet de mesurer l'impact (ou l'impact potentiel) d'une exposition sur le fardeau d'une maladie. Elle est habituellement définie comme la réduction proportionnelle du risque moyen de maladie pendant une période de temps qui survient par l'élimination de l'exposition dans la population en considérant que la distribution des autres facteurs de risque dans la population demeure inchangée (108). Elle dépend à la fois de la force de l'association entre l'exposition et la maladie et de

la prévalence de l'exposition dans la population. Elle est habituellement exprimée de la façon suivante (109,110) en (b) et en (c):

(b)

$$FA = \frac{\text{Probabilité (malade)} - \text{Probabilité (malade | non-exposé)}}{\text{Probabilité (malade)}}$$

Ou

(c)

$$FA = 1 - \frac{\text{Probabilité (malade | non - exposé)}}{\text{Probabilité (malade)}}$$

Une approche pour estimer une fraction attribuable ajustée pour les facteurs confondants est d'utiliser un rapport de risque (RR) ajusté dans la formule présentée en (d), où P E|M réfère à la proportion de l'exposition chez les personnes malades (109). Pour notre analyse, nous avons opté pour une approche basée sur les modèles ajustés. Ainsi, en utilisant les probabilités prédites des modèles ajustés construits avec les données augmentées, le dénominateur en (c) correspond à la somme des probabilités prédites d'enfants avec un statut incomplet à 24 mois en utilisant la copie originale des données comprenant des enfants exposés et non exposés (i.e. les données observées). Le numérateur en (c) correspond à la somme des probabilités prédites d'enfants avec un statut incomplet à 24 mois lorsque ces mêmes enfants sont non exposés (sans retard).

(d)

$$FA = \frac{P E|M (RR \text{ ajusté} - 1)}{RR \text{ ajusté}}$$

Les intervalles de confiance à 95 % pour les différences de risque et les fractions attribuables ont été calculés à partir de 1000 échantillons « bootstrap », avec la méthode non paramétrique des percentiles (111–113). La méthode bootstrap est une application du « plug-in principe », soit l'utilisation de la fonction de distribution empirique \hat{F} pour estimer les composantes de la distribution F dans la population (113). L'échantillon bootstrap est définie comme un échantillon aléatoire de taille n provenant de \hat{F} .

2.2.8 Analyses spécifiques au troisième article: « Impact of using multiple sources of information and multiple contacts on the estimation of vaccination coverage by 24 months of age in Quebec, Canada.

Définitions des variables utilisées :

Pour cet article, nous avons également évalué, comme issue principale, le statut vaccinal à l'âge de 24 mois. Ce dernier était défini comme étant complet ou incomplet et a été évalué en utilisant les antigènes utilisés pour l'évaluation du statut vaccinal pour chacune des enquêtes. Les critères pour considérer un enfant complètement

vacciné pour chacune des enquêtes ont été présentés à la section 2.2.2 et dans l'article. À l'aide de ces critères, des algorithmes ont été créés afin d'identifier les enfants incomplètement vaccinés ou avec des données de vaccination non valides (e.g. intervalles minimaux entre deux doses non respectés). Pour ces enfants ainsi que ceux sans carnet de vaccination, les vaccinateurs identifiés par les parents dans le formulaire de consentement complété ont été contactés pour valider ou obtenir l'information sur tous les vaccins reçus depuis la naissance. Nous avons créé une variable dichotomique afin de classer les enfants pour lesquels une validation était nécessaire et ceux pour lesquels la validation n'était pas nécessaire (i.e. les enfants avec un statut vaccinal complet et valide selon l'information disponible au carnet et ceux n'ayant reçu aucun vaccin). L'information collectée à partir des deux sources d'information (le carnet de vaccination et le vaccinateur) a été utilisée pour estimer le statut vaccinal final de chaque enfant. La proportion d'enfants complètement vaccinés pour chacun des antigènes incluait toutes les doses reçues avant l'âge de 24 mois.

Pour évaluer l'impact de chacune des étapes de la collecte des données sur les couvertures vaccinales estimées, chacun des répondants a été catégorisé dans une étape où le questionnaire a été complété en fonction de la date de réception de leur questionnaire par l'équipe de recherche et des périodes allouées à chacune des étapes. Les périodes selon l'année de l'enquête sont présentées au Tableau 2.7. L'information n'était pas disponible pour l'année 2006 qui a été exclue de ces analyses. Pour les analyses, les répondants du questionnaire 1 et de la carte postale ont été regroupés puisque la carte postale a été envoyée rapidement après le questionnaire 1 et qu'il était ainsi difficile d'attribuer la réponse à l'une ou l'autre de ces étapes.

Analyses statistiques :

L'analyse a porté sur les cohortes « 2 ans » de chacune des enquêtes afin d'évaluer le calendrier complet de vaccination à l'âge de 24 mois. Nous avons d'abord comparé les caractéristiques des répondants complètement vaccinés uniquement à partir des informations disponibles dans le carnet de vaccination à ceux qui étaient complètement vaccinés après la validation auprès des vaccinateurs. Un test de khi-deux a été utilisé pour faire ces comparaisons. Les couvertures vaccinales ont été estimées en utilisant les critères pour considérer un enfant complètement vacciné présentés à la section 2.2.2. Les intervalles de confiance à 95 % pour les couvertures vaccinales ont été calculés avec la méthode exacte de Clopper & Pearson (1934) (100). L'augmentation dans l'estimation de la couverture vaccinale avec l'ajout des données provenant du vaccinateur a été calculée par la différence entre la couverture vaccinale finale et celle obtenue à l'aide des carnets de vaccination (14). Les taux de réponse de chacune des enquêtes ont été considérés au dénominateur tous les enfants de l'échantillon nés au Québec, soit 95 % des 1000 enfants invités de la cohorte 2 ans (n=4779 pour 2008 à 2016) (91). La proportion cumulative d'enfants complètement vaccinés à 24 mois avec l'ajout des répondants à chacune des étapes a été calculée par une moyenne pondérée des couvertures vaccinales (CV) pour chacune

des étapes, avec le nombre de répondants à chacune des étapes, utilisé pour la pondération (W_i), tel que présenté en (e).

$$(e) \quad CV = \frac{\sum_i^n (W_i CV_i)}{\sum W_i}$$

Tableau 2.7 Périodes allouées à chacune des étapes de la collecte des données selon l'année de l'enquête de 2008 à 2016.

Année de l'enquête	Questionnaire 1 (Contact # 1)	Carte postale (Contact # 1)	Questionnaire 2 (Contact # 2)	Relance téléphonique (Contact # 3)	Questionnaire 3 (Contact # 4)
Enquête 2008	du 2008-05-15 au 2008-05-26	du 2008-05-27 au 2008-06-05	du 2008-06-06 au 2008-06-23	du 2008-06-24 au 2008-11-15	NA
Enquête 2010	du 2010-02-08 au 2010-02-26	du 2010-02-27 au 2010-03-09	du 2010-03-10 au 2010-03-17	du 2010-03-18 au 2010-08-10	NA
Enquête 2012	du 2012-01-09 au 2012-01-29	du 2012-01-30 au 2012-02-19	du 2012-02-20 au 2012-03-06	du 2012-03-07 au 2012-05-06	du 2012-05-07 au 2012-07-31
Enquête 2014	du 2014-01-07 au 2014-01-28	du 2014-01-29 au 2014-02-09	du 2014-02-10 au 2014-02-23	du 2014-02-24 au 2014-05-14	du 2014-05-15 au 2014-09-30
Enquête 2016	du 2016-06-23 au 2016-07-12	du 2016-07-13 au 2016-07-25	du 2016-07-26 au 2016-08-09	du 2016-08-10 au 2016-09-30	du 2016-10-01 au 2016-11-29

Les mesures de sensibilité, de spécificité et de valeurs prédictives positives et négatives du carnet de vaccination n'ont pas été présentées dans le cadre de cet article, puisque la validation chez le vaccinateur n'était réalisée que pour les enfants avec un statut vaccinal incomplet. Toutefois, ces concepts sont présentés dans plusieurs articles consultés qui ont évalué la validité de l'information provenant du carnet de vaccination et il apparaissait pertinent de les définir ici. Les vaccinateurs ou les dossiers médicaux sont habituellement considérés comme l'étalon-or pour valider l'information provenant du carnet de vaccination, tel que décrit au Tableau 2.8 (14,15,80,81,114). La sensibilité du carnet de vaccination est ainsi généralement définie comme la proportion des enfants qui ont été identifiés complètement vaccinés par le carnet parmi ceux complètement vaccinés selon le vaccinateur ($VP / (VP+FN)$). La spécificité correspond à la proportion des enfants qui ont été identifiés incomplètement vaccinés par le carnet parmi ceux incomplètement vaccinés par le vaccinateur ($VN / (VN+FP)$). La valeur prédictive positive est la proportion des enfants complètement vaccinés parmi les enfants identifiés complètement vaccinés par le carnet ($VP / (VP+FP)$). Enfin, la valeur prédictive négative est la proportion des enfants incomplètement vaccinés parmi les enfants identifiés incomplètement vaccinés par le carnet ($VN / (VN+FN)$) (14,15).

Tableau 2.8 Tableau deux par deux pour la comparaison des informations vaccinales provenant du carnet de vaccination avec celles provenant des vaccinateurs ou des dossiers médicaux

		Enfants complètement vaccinés selon les informations provenant du vaccinateurs / dossiers médicaux	
		Oui	Non
Enfants complètement vaccinés selon les informations provenant du carnet de vaccination	Oui	Vrai positifs (VP)	Faux positifs (FP)
	Non	Faux négatifs (FN)	Vrai négatifs (VN)

En assumant que ceux qui répondent après plusieurs efforts ont des caractéristiques similaires aux non répondants, des analyses de sensibilité ont été réalisées afin d'attribuer aux non répondants les couvertures vaccinales estimées auprès des répondants aux contacts 3 et 4. La proportion cumulative d'enfants complètement vaccinés à 24 mois a ainsi été recalculée en incluant la CV estimée chez les non répondants. Ce résultat a été comparé avec la CV obtenue pour l'ensemble des répondants.

Chapitre 3: Impact of the addition of new vaccines in the early childhood schedule on vaccination coverage by 24 months of age from 2006 to 2016 in Quebec, Canada:

Impact de l'ajout de nouveaux vaccins dans le calendrier de vaccination des jeunes enfants sur la couverture vaccinale à 24 mois de 2006 à 2016, Québec, Canada.

Marilou Kiely^{1-2*}, Nicole Boulianne¹, Denis Talbot²⁻³, Manale Ouakki¹, Maryse Guay⁴⁻⁵, Monique Landry⁶, Joseline Zafack²⁻³, Chantal Sauvageau¹⁻²⁻³, Gaston De Serres¹⁻²⁻³.

1. Institut national de santé publique du Québec, Québec, Canada
2. Department of social and preventive medicine, Laval University, Québec, Canada
3. CHU de Québec-Université Laval, Québec, Canada
4. Department of Community Health sciences, Sherbrooke University, Québec, Canada
5. Centre intégré de santé et des services sociaux de la Montérégie-Centre.
6. Ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec, Canada

Article publié:

Kiely M., Boulianne N., Talbot D., Ouakki M., Guay M., Landry M., Zafack J., Sauvageau C., De Serres G. Impact of the addition of new vaccines in the early childhood schedule on vaccine coverage by 24 months of age from 2006 to 2016 in Québec, Canada. *Vaccine* 2018 June ; (36) : 4383-4391

3.1 Résumé

Au Québec de 2004 à 2016, plusieurs nouveaux vaccins ont été ajoutés au calendrier de vaccination des enfants de la naissance à 18 mois. En utilisant les données de 3515 enfants provenant des enquêtes de couverture vaccinale réalisée de 2006 à 2016 chez les enfants de 2 ans au Québec, l'impact de l'introduction des nouveaux vaccins sur la couverture vaccinale a été évalué. Les résultats indiquaient que la couverture vaccinale est demeurée élevée de 2006 à 2016 pour les vaccins qui étaient présents au programme depuis 2006. Elle était même plus élevée en 2016, soit 88,3 % comparativement à 82,4 % en 2006. Toutefois, en considérant tous les vaccins au programme la couverture vaccinale était de 78,2 % en 2016. Les principaux facteurs associés à un statut incomplet à 24 mois étaient la présence de retards vaccinaux et d'occasions manquées pour les visites de 2 mois et de 12 mois.

3.2 Abstract

Context: Between 2004 and 2016, in the province of Quebec (Canada), 4 new antigens were added in the early childhood vaccine schedule from birth to 18 months, increasing the number of injections or doses needed from 7 to 12. These additions may have decreased the proportion of children who had received all recommended vaccines.

Objectives: To assess the impact of the introduction of new vaccines to the childhood schedule on the 24-month vaccine coverage from 2006 to 2016 and identify factors associated with incomplete vaccination status by 24 months of age.

Methods: We used the data from six cross-sectional vaccine coverage surveys conducted every two years which included a total of 3515 children aged 2 years old and randomly selected from the Quebec public health insurance database. Factors associated with an incomplete vaccine status by 24 months were identified with multivariable logistic regression.

Results: Despite the addition of 4 new vaccine antigens since 2004, the vaccine coverage remained high from 2006 (82.4%) through 2016 (88.3%) for vaccines present in the schedule since 2006. In 2016, vaccine coverage was 78.2% for all vaccines included in the schedule. The vaccine coverage of new vaccines increases rapidly within 2 years of their introduction. For both new and older vaccines, incomplete vaccine status by 24 months of age is associated with a delay of 30 days or more in receiving the vaccines scheduled at 2 and 12 months of age.

Conclusions: Increasing to 12 the number of doses in the recommended schedule has slightly reduced the vaccine coverage by 24 months of age and the vaccine coverage of vaccines already in the schedule remained stable over the years. Future additions to the vaccine schedule may not be similarly accepted by the population and this will require continuing the monitoring of vaccine coverage.

KEYWORDS:

Vaccine coverage; up-to-date; vaccination; childhood

3.3 Introduction

Before 2004, the childhood vaccine schedule in the province of Quebec (Canada) included 7 injections from birth to 18 months of age. Between 2004 and 2016, four new vaccine antigens (pneumococcal, varicella, rotavirus and hepatitis B) were added to the vaccination schedule. Despite the use of combined vaccines for varicella and hepatitis B, the number of recommended vaccine doses increased to 12 (including 2 oral doses of rotavirus vaccine) (3) (Figure 3.1). While combined vaccines reduce the number of injections, improve vaccine coverage as well as on-time vaccination (5,6), a higher number of doses may increase concerns from parents and providers and may decrease the proportion of children who receive all recommended doses by 24 months of age (115,116).

The impact of vaccination programs on the population's susceptibility and the reduction of disease depends upon the vaccine coverage and the timeliness of immunization (1,2). Vaccine coverage (VC) or being up-to-date (UTD) at a certain age evaluate the percentage of children who receive all recommended vaccines by a certain age (e.g. 24 months) regardless of the timeliness of immunization. Timeliness for a specific dose evaluates the number of days between the recommended age and the actual administration of this dose. If this number is 30 days or more, this dose is generally considered delayed (7–9,26,27,29–32). In the province of Quebec, immunization is voluntary and all vaccines in the recommended schedule are free of charge either at public health clinics or at physician or nurse offices. Interventions to improve timeliness of vaccination, such as reminders, recalls, allowing more time for vaccination, administration of all vaccines due at the same visit and accepting vaccine visits without appointment were implemented since 2006 (117). Because the provincial immunization registry is not completely operational, vaccine coverage surveys are conducted every two years since 2006 among children aged 1 and 2 years of age.

The objective of this study was to assess if the addition of 5 doses of vaccines to the childhood schedule between 2004 and 2016 has reduced the vaccine coverage by 24 months of age and identify the factors associated with an incomplete vaccination status by 24 months of age.

3.4 Methods

Study population and survey design

The analysis was based on data from six cross-sectional postal surveys conducted in 2006, 2008, 2010, 2012, 2014 and 2016 (53,68–72). Children were randomly selected from the universal Quebec public health insurance registration database with the authorization of the Quebec Access to Information Commission. Each survey targeted two cohorts: the “1 year cohort” included children aged 15 to 17 months at the time of the survey and the “2 year cohort” included children aged 24 to 26 months. As vaccine coverage by 24 months of age is the

standard indicator to measure the full series of childhood vaccines, this article presents only data from the “2 year cohort” (118). The surveys invited approximately 1000 children in each cohort (only 600 for 2006), a number sufficient to obtain a precision of $\pm 3\%$ in the vaccine coverage assuming a 60% response rate (98). Children whose parents or guardians couldn't communicate either in French or in English were excluded as well as those born outside Quebec given that they were exposed to different vaccine schedules.

Questionnaires were sent by mail and completed by parents or guardians. For non-respondents, a postal reminder was sent 1-week later and 3-weeks later. In the absence of response, parents were called directly 2-weeks after the last reminder. Respondents were invited to transcribe on the questionnaire the information available in the vaccination booklet of their child or to send a copy of the booklet. The questionnaire collected information on vaccines received, the child's characteristics, the mother's characteristics and on the family type (i.e. living with or without a spouse) (Supplementary file 3.1). For children without vaccination booklets or whose information was incomplete or not consistent with the provincial vaccine schedule the vaccine providers were contacted to collect/validate the vaccination history. Validation increased the vaccine coverage from 8% to 25%. Similar questionnaires were used from 2006 to 2016. Each survey was approved by the Ethic Board Committee of the CHU de Quebec-Université Laval *Hospital* and written consent was obtained from all participants.

Common, new and all antigen definition

Antigens common to all surveys included antigens for complete vaccination status for the 2006 surveys: diphtheria, tetanus, acellular pertussis, polio virus, *Haemophilus influenzae* type b (DTaP-IPV-Hib), measles-mumps-rubella (MMR) and meningococcal strain C. New antigens included only antigens added over the years since 2008 and used for the calculation of vaccine status: pneumococcal, varicella, rotavirus and hepatitis B. All antigens included common and new antigens.

Outcomes

The primary outcome was the vaccination status by 24 months of age defined as “complete” if a child had received all recommended doses of vaccines before 24 months of age or as “incomplete” otherwise. Given that the Quebec vaccine schedule has changed over the years, the number of vaccines or doses required to comply with the definition of a complete vaccination status differed from one survey to another. Two main definitions were used for this outcome: 1) Complete vaccine status for common antigens to all surveys, which included 4 doses of DTaP-IPV-Hib vaccine, 2 doses of MMR vaccine and 1 dose of meningococcal conjugate strain C vaccine (Men-C-C) and 2) Complete vaccine status for all antigens, which included common and new antigens recommended for the birth cohorts targeted by each survey. In 2008, pneumococcal conjugate vaccine (PCV) and varicella vaccine, introduced respectively in December 2004 and January 2006, were added to reach the

complete status. Monovalent varicella vaccine was offered to children targeted by the 2008 survey while combined measles-mumps-rubella and varicella vaccine (MMRV) was offered for children targeted by the 2010 survey and later. Rotavirus vaccine (2 doses) was added in the Quebec vaccine schedule in November 2011 and was considered only since the 2014 survey. For the 2016 survey, hepatitis B was added given that in June 2013, the hexavalent vaccine (DTaP-IPV-Hib-HB) replaced the pentavalent vaccine (DTaP-IPV-Hib) at the 2, 4 and 18 month visits but not for the 6 month visit. Vaccine status was evaluated regardless of the type of vaccine used (monovalent or combined vaccines).

Statistical analysis

Proportions were compared with a Chi-square test and a non-parametric Kruskal-Wallis test was used for means. We estimated vaccine coverage for common (VC-Common) and for all antigens (VC-All) using the complete vaccination status as defined above and their 95% confidence intervals (CI) were estimated with an exact method.

The probability of incomplete vaccine status by 24 months of age was estimated with two separate multivariable logistic regression models. One including only common antigens as the dependent variable and the other including only the new antigens added in each survey years and was restricted to the 2008-2016 surveys. All the variables collected during the surveys and identified in the literature as potential determinants of vaccination status by 24 months were included in the models. Independent variables were tested for inclusion in the final models using backward procedure with a p value <0.05 as selection criteria.

Independent variables included data regarding the child and the family. We used birth and vaccination dates to compute the age at vaccination in days. Missed opportunities at 2 and 12-month visits occurred when a vaccine-eligible child did not receive all recommended vaccines at the same vaccination date (49). Vaccines received more than 30 days after the recommended age were classified as delayed (97). Vaccine delays were estimated for the first DTaP-containing vaccine recommended at 2 months and the first measles-containing vaccine at 12 months. These vaccines were considered as markers of all vaccines administered at 2 and 12 months. Mother's language, mother's country of origin and the birth attendant were excluded from the primary multivariable analysis because they were not collected in 2006 and 2008. During sensitivity analyses, we built a model that included these variables but was limited to 2010-2016. The year of the survey was maintained in multivariable models for face validity, as we explored trend over the years. All analyses were performed with Statistical Analysis System (SAS Institute Inc. Cary, NC, version 9.4) with statistical significance set at $p < 0.05$.

3.5 Results

Vaccine coverage and participants' characteristics

Among the 5600 2-year-old children invited to the surveys, the participation rate was 69% (411/600) in 2006, 63% (630/1000) in 2008, 60% (604/1000) in 2010, 72% (717/1000) in 2012, 67% (666/1000) in 2014 and 66% (661/1000) in 2016. Among the 3689 participants, 3515 (95%) were born in Quebec and included in the analysis. The participants' characteristics were comparable to official data from the province of Quebec (119) (Supplementary file 3.2). Forty-five percent of participant children were the first child in the family and 80% attended daycare. Few children had a health condition that required a medical follow-up (7%). The majority of mothers lived with a spouse (91%). Vaccines were mainly administered in public health clinics only (66%). At the 2-month visit, 3% of children experienced missed opportunities and 6% vaccine delays. At 12 months, these proportions were of 15% and 26% respectively. VC-common and VC-all according to characteristics of children participants are presented in Table 3.1.

Overall, VC-Common by 24 months was of 85% (CI: 84%; 87%) and VC-All was of 79% (CI: 77%; 80%) (Table 3.1). The lowest VC-All was observed in 2014 (72%, CI: 69%; 77%), followed by 2016 (78%, CI: 75%; 81%). VC-Common was higher in 2014 (88%, CI: 86%; 91%) and in 2016 (88%, CI: 85%; 90%) compared to previous years (ranging from 82% to 85%) (Table 3.1, Figure 3.2a). In 2006, the children of the 2 year cohort were not targeted by the PCV vaccine program. VC including PCV vaccine was of 82% (95% CI: 79%; 85%) in 2008 and increased to 88% (95% CI: 85%; 90%) in 2016. Including varicella vaccine, the VC was of 78% (CI: 75%; 82%) in 2008 where children have received monovalent varicella vaccine but increased in subsequent years where MMRV has been used: to 82% (CI: 79%; 85%) in 2010, 87% (CI: 84%; 89%) in 2014 and 85% (CI: 83%; 88%) in 2016. The VC-All dropped to 72% (CI: 69%; 76%) in 2014, associated with the inclusion of rotavirus vaccine in the estimate, but reached 78% (CI: 75%; 81%) in 2016 (Figure 3.2b).

Despite the introduction of new vaccines, VC-common remained high over the years (Table 3.1, Figure 3.2a). Only 42 children (1.2%) were completely unvaccinated by 24 months of age. The VC for new antigens was low in the first targeted cohort, but rapidly increased within 2 years of their implementation and remained marginally lower than VC for common antigens (86.7% for rotavirus vaccine in 2016 versus 88.3% for common antigens) (Figures 3.2a and 3.2b). For DTaP-IPV-Hib±HB and PCV vaccines, most 24-month children incompletely vaccinated needed to receive only one dose of vaccine to be considered adequately vaccinated for their age (Figure 3.3). For MMR, the proportion of children unvaccinated varied from 2% to 5% whereas 3% to 8% had received only one dose by 24 months of age (Figure 3.3). Depending upon the survey year, among the children incompletely vaccinated by 24 months of age, 12% to 26% missed one dose and 74% to 89% missed two to be completely vaccinated. When considering children with only one missing dose as completely, VC-All increases

of about 3% to 6% depending on survey year (Figure 3.4). Among children incompletely vaccinated by 24 months of age, the mean number of missing doses was 2.1 in 2006, 2.4 in 2008, 2.5 in 2010, 3.3 in 2012, 2.8 in 2014 and 4.5 in 2016 ($p < 0.001$),

Factors associated with incomplete vaccination status by 24 months of age

In multivariable analysis, the most important factors associated with incomplete vaccination by 24 months for common antigens were vaccine delays at the 2-month (OR: 4.37 CI: 3.02 ; 6.31) and 12-month (OR: 3.77 CI: 2.96 ; 4.80) visits, followed by missed opportunities also at these two visits (OR: 2.22 CI: 1.24 ; 3.98 and OR 2.29 CI: 1.71 ; 3.06) (Table 3.2). Child's and family characteristics which remained associated with an incomplete vaccination status in multivariable analysis were child's rank (OR: 1.70 CI: 1.32; 2.20), daycare non-attendance (OR: 1.40 CI: 1.06 ; 1.85), child's health condition (OR: 1.72 CI ; 1.16; 2.56) and family type (OR: 1.77 CI: 1.18; 2.66). Finally, compared to children vaccinated only in public health clinics, those vaccinated only in hospital/medical clinic or in both settings were more likely to have an incomplete vaccine status (OR: 1.33 CI: 1.03 ; 1.72) . Factors associated with incomplete vaccination for new antigens were similar to those identified for common antigens. In sensitivity analysis, mother's language, mother's origin and the birth attendant were not maintained in the multivariable model built with data from 2010 to 2016.

3.6 Discussion

In this study, VC by 24 months of age for common antigens did not decrease with the addition of new antigens and was in fact higher in 2014 and 2016. The VC for new antigens increases rapidly within two years of their introduction but remained marginally lower than VC for common antigens. The risk factors for incomplete vaccination status by 24 months were similar for common and new antigens and included higher child's rank, and the presence of vaccine delays and missed opportunities at the 2 and 12 month visits. Despite increasing to 12 the number of recommended doses between 2004 and 2016, the introduction of new vaccines appears to have had no negative impact on VC of other vaccines already in the schedule. The use of combined vaccines in the Quebec's vaccination schedule might partly explain the results observed as they reduced the number of injections required. Monovalent varicella vaccine was combined with MMR vaccine in May 2008 and VC including varicella vaccine has increased in the years following MMRV introduction.

Our results are similar to those of the US National Immunization Surveys which monitors VC among children aged 19-35 months and observed that complete VC for DTaP-containing vaccine varied from 83% to 85% from 2006 to 2015 (61–65,120). Rotavirus vaccine was added in the Australian immunization program in 2007 and Hull & *al.*, (2013) described that the introduction of this vaccine was associated with improvements in timeliness at the three doses of DTaP-containing and PCV (37). Education regarding the importance of timely

administration of rotavirus vaccine because it is contra-indicated after 25 weeks of age may explain these results. The authors observed that within 9 months following the introduction of rotavirus vaccine, VC reached 80% for a full vaccine course, but remained lower than coverage for DTaP-containing vaccine.

For most children incompletely vaccinated by 24 months of age for a specific vaccine antigen, only one dose is lacking to obtain the number of doses recommended. Therefore, when considering children with only one missing dose as completely, VC-All increases of about 3% to 6% and exceeds 80% in each survey year, except for 2014, associated with rotavirus vaccine.

A delay at the 2-month visit is one of the most important factors associated with an incomplete vaccine status by 24 months of age. This association has been documented in other studies (73,121). Similarly, Strine & *al.*, (2003) (31) observed that the timeliness of the 2nd and 3rd dose of DTaP-containing vaccine were the strongest predictors of receipt of the fourth dose before 24 months. Dannetun & *al.*, (2004) (10) suggested that postponing vaccination partly explained the difference in vaccine coverage observed between the two cohorts they studied (born in 1998 and 1999), as VC difference decreased from 24 to 36 months of age. An association between vaccine delays and the presence of missed opportunities was also observed in two other studies (11,49) .

In descriptive analysis, we observed that maternal age at child birth and maternal educational level were associated with the vaccination status of the child, a finding also reported elsewhere (11,31,122). Borràs & *al.*, (2009), observed an association with higher VC and maternal age > 30 years (vs ≤ 30 years) (123). Our associations between an incomplete vaccination status and not being the first child, not belonging to a two-parent family or having many vaccine providers, are also consistent with other studies (31,41,124–126). Similar to other study, we observed that compared to children vaccinated in public health clinics only, those vaccinated in hospital, medical clinic or in both settings were more likely to have an incomplete vaccination status by 24 months (41,55,125). These results could be partly explained by all the interventions launched in the public health clinics in the last few years to improve on-time vaccination especially at the 2-month visit. Reminder or recall interventions performed by vaccine providers seem to have been effective to increase the likelihood of being vaccinated and to reduce the number of days underimmunized (127).

There are some limitations in this study. Despite postal reminders and direct phone calls to reach parents, the response rate was on average of 66%. This is similar to results of other Canadian surveys (122,128), but we cannot exclude the possibility that participants in the surveys had more positive behaviours regarding vaccination, resulting in an overestimation of VC. Our data suggests that validation increased VC estimates from 8% to 25% as many studies have also confirmed. The impact of data validation on VC evaluation and verification

among many sources also increases the validity of results (13,78,129). Because only written proofs of immunization were accepted in this study, underestimation of vaccine coverage cannot be excluded. However, as we used many sources to collect vaccination information including checking with vaccine providers, the underestimation should be small. Our VC by 24 months of age did not consider the timeliness of each dose. This measure overestimates children's protection compared to an age-appropriate or delayed vaccination metric (8–10). However, the overestimation is likely small as 93% and 71% of children received 2-month and 12-month vaccines on-time. As markers of timeliness, we have estimated vaccine delays for the first dose of DTaP at 2 months and for the first dose of measles-containing vaccine at 12 months only. As other vaccines are recommended in these visits and as vaccine delays may occur at other visits, the burden associated with vaccine delays could be greater than the one presented.

3.7 Conclusion

In Quebec, the introduction of new vaccines had no negative impact on vaccine coverage for vaccines already in place in the schedule and vaccine coverage for new vaccines rapidly increased after their inclusion in the program. However, future additions to the vaccine schedule may not be similarly accepted by the population and this will require continuing the monitoring of vaccine coverage.

Table 3.1: Vaccine coverage by 24 months according to characteristics of children participants, for commons antigens and all antigens, 2006-2016 (n=3515)[§].

Characteristics	COMMON ANTIGENS			ALL ANTIGENS		
	Complete vaccine status	Incomplete vaccine status	P value [†]	Complete vaccine status	Incomplete vaccine status	P value [†]
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Characteristics	3000/3515 (85.3)	515/3515 (14.7)	-	2760/3515 (78.5)	755/3515 (21.5)	-
Year of survey :						
2006	314/381 (82.4)	67/381 (17.6)	0.006	314/381 (82.4)	67/381 (17.6)	0.0006
2008	513/605 (84.8)	92/605 (15.2)		476/605 (78.7)	129/605 (21.3)	
2010	482/570 (84.6)	88/570 (15.4)		462/570 (81.1)	108/570 (18.9)	
2012	569/689 (82.6)	120/689 (17.4)		553/689 (80.3)	136/689 (19.7)	
2014	564/638 (88.4)	74/638 (11.6)		461/638 (72.3)	177/638 (27.7)	
2016	558/632 (88.3)	74/632 (11.7)		494/632 (78.2)	138/632 (21.8)	
Sex						
Female	1480/1733 (85.4)	253/1733 (14.6)	0.93	1376 /1733 (79.4)	357/1733 (20.6)	0.21
Male	1520/1782 (85.3)	262/1782 (14.7)		1384/1782 (77.7)	398/1782 (22.3)	
Mother's age at child birth.						
< 20 years	26/30 (86.7)	4/30 (13.3)	0.02	24/30 (80.0)	6/30 (20.0)	0.19
20-29 years	1330/1568 (84.8)	238/1568 (15.2)		1216/1568 (77.6)	352/1568 (22.4)	
30-39 years	1554/1799 (86.4)	245/1799 (13.6)		1434/1799 (79.7)	3365/1799 (20.3)	
≥ 40 years	79/105 (75.2)	26/105 (24.8)		76/105 (72.4)	29/105 (27.6)	
Unknown / missing	11/13 (84.6)	2/13 (15.4)		10/13 (76.9)	3/13 (23.1)	
Mother's language* :						
French	2142/2480 (86.4)	338/2480 (13.6)	0.05	1942/2489 (78.0)	547/2489 (22.0)	0.41
English	159/198 (80.3)	39/198 (19.7)		147/198 (74.2)	51/198 (25.8)	
Others	375/444 (84.5)	69/444 (15.5)		348/444 (78.4)	96/444 (21.6)	
Unknown / missing	324/393 (82.4)	69/393 (17.6)		323/393 (82.2)	70/393 (17.8)	
Mother's origin* :						
Canada	1759/2034 (86.5)	275/2034 (13.5)	0.10	1590/2034 (78.2)	444/2034 (21.8)	0.55
Other	402/481 (83.6)	79/481 (16.4)		370/481 (76.9)	111/481 (23.1)	
Unknown / missing	839/1000 (83.9)	161/1000 (16.1)		800/1000 (80.0)	200/1000 (20.0)	
Mother's level of education						
< secondary school	179/232 (77.2)	53/232 (22.8)	<0.0001	168/232 (72.4)	64/232 (27.6)	0.008
Completed Secondary school	631/755 (83.6)	124/755 (16.4)		594/755 (78.7)	161/755 (21.3)	
Completed College school	885/1043 (84.9)	158/1043 (15.1)		800/1043 (76.7)	243/1043 (23.3)	
Completed University school	1285/1459 (88.1)	174/1459 (11.9)		1179/1459 (80.8)	280/1459 (19.2)	
Unknown / missing	20/26 (76.9)	6/26 (23.1)		19/26 (73.1)	7/26 (26.9)	

Child's rank :						
First	1408/1565 (90.0)	157/1565 (10.0)	<0.0001	1320/1565 (84.3)	245/1565 (15.7)	<0.0001
≥ 2	1554/1902 (81.7)	348/1902 (18.3)		1404/1902 (73.8)	498/1902 (26.2)	
Unknown / missing	38/48 (79.2)	10/48 (20.8)		36/48 (75.0)	12/48 (25.0)	
Daycare attendance :						
Yes	2453/2819 (87.0)	366/2819 (13.0)	<0.0001	2249/2819 (79.8)	570/2819 (20.2)	0.0005
No	531/673 (78.9)	142/673 (21.1)		496/673 (73.7)	177/673 (26.3)	
Unknown / missing	16/23 (69.6)	7/23 (30.4)		15/23 (65.2)	8/23 (34.8)	
Child with a health condition :						
No	2798/3253 (86.0)	455/3253 (14.0)	0.0004	2577/3253 (79.2)	676/3253 (20.8)	0.002
Yes	179/231 (77.5)	52/231 (22.5)		163/231 (70.6)	68/231 (29.4)	
Unknown / missing	23/31 (74.2)	8/31 (25.8)		20/31 (64.5)	11/31 (35.5)	
Gestational age at birth:						
<37 weeks	227/259 (87.6)	32/259 (12.4)	0.34	208/259 (80.3)	51/259 (19.7)	0.54
≥37 weeks	2680/3135 (85.5)	455/3135 (14.5)		2467/3135 (78.7)	668/3135 (21.3)	
Unknown / missing	93/121 (76.9)	28/121 (23.1)		85/121 (70.2)	36/121 (29.8)	
Family type :						
Living with a spouse	2762/3208 (86.1)	446/3208 (13.9)	0.0006	2532/3208 (78.9)	676/3208 (21.1)	0.14
Living without a spouse	196/252 (77.8)	56/252 (22.2)		189/252 (75.0)	63/252 (25.0)	
Unknown / missing	42/55 (76.4)	13/55 (23.6)		39/55 (70.9)	16/55 (29.1)	
Birth attendant*:						
Doctor	2047/2357 (86.9)	310/2357 (13.1)	<0.0001	1869/2357 (79.3)	488/2357 (20.7)	<0.0001
Midwife	37/60 (61.7)	23/60 (38.3)		27/60 (45.0)	33/60 (55.0)	
Others	69/85 (81.2)	16/85 (18.8)		59/85 (69.4)	26/85 (30.6)	
Unknown / missing	847/1013 (83.6)	166/1013 (16.4)		805/1013 (79.5)	208/1013 (20.5)	
Main vaccine provider :						
Public health clinics only	2046/2306 (88.7)	260/2306 (11.3)	0.0001	1886/2306 (81.8)	420/2306 (18.2)	0.0001
Hospital/medical clinic only or both	939/1133 (82.9)	194/1133 (17.1)		861/1133 (76.0)	272/1133 (24.0)	
Unknown	15/34 (44.1)	19/34 (55.9)		13/34 (38.2)	21/34 (61.8)	
Unvaccinated	0/42 (0.0)	42/42 (100.0)		0/42 (0.0)	42/42 (100.0)	
Missed opportunities at the 2-month visit:						
No	2951/3384 (87.2)	433/3384 (12.8)	<0.0001	2731/3384 (80.7)	653/3384 (19.3)	<0.0001
Yes	49/89 (55.1)	40/89 (44.9)		29/89 (32.6)	60/89 (67.4)	
Unvaccinated	0/42 (0.0)	42/42 (100.0)		0/42 (0.0)	42/42 (100.0)	
Missed opportunities at the 12-month visit:						

No	2615/2935 (89.1)	320/2935 (10.9)	<0.0001	2425/2935 (82.6)	510/2935 (17.4)	<0.0001
Yes	385/538 (71.6)	153/538 (28.4)		335/538 (62.3)	203/538 (37.7)	
Unvaccinated	0/42 (0.0)	42/42 (100.0)		0/42 (100.0)	42/42 (100.0)	
Delayed 2-month vaccines (delay ≥ 30 days) :						
No	2889/3250 (88.9)	361/3250 (11.1)	<0.0001	2669/3250 (82.1)	581/3250 (17.9)	<0.0001
Yes	111/207 (53.6)	96/207 (46.4)		91/207 (44.0)	116/207 (56.0)	
Unvaccinated or first DtaP unreceived	0/58 (0.0)	58/58 (100.0)		0/58 (0.0)	58/58 (100.0)	
Delayed 12-month vaccines (delay ≥ 30 days):						
No	2331/2490 (93.6)	159/2490 (6.4)	<0.0001	2151/2490 (86.4)	339/2490 (13.6)	<0.0001
Yes	669/903 (74.1)	234/903 (25.9)		609/903 (67.4)	294/903 (32.6)	
Unvaccinated or first measles-containing vaccine unreceived	0/122 (0.0)	122/122 (100.0)		0/122 (0.0)	122/122 (100.0)	

§ Analyses limited to children born in Quebec (Canada).

† Chi-square test / Unknown and missing excluded.

* These variables were not collected in 2006 and 2008.

Table 3.2: Factors associated with incomplete vaccination status by 24 months of age for common antigens (2006-2016) and new antigens (2008-2016)§

Factors associated incomplete vaccination status	Common antigens*		New antigens**	
	Crude OR (95% CI) †	Adjusted OR** (95% CI) †	Crude OR (95% CI) †	Adjusted OR** (95% CI) †*
Year of survey:				
2006	1.80 (1.25 ; 2.60)	1.38 (0.87 ; 2.19)	-	-
2008	1.34 (0.94 ; 1.89)	1.03 (0.66 ; 1.61)	0.50 (0.36 ; 0.69)	0.27 (0.19 ; 0.40)
2010	1.46 (1.03 ; 2.06)	1.37 (0.88 ; 2.13)	0.32 (0.22 ; 0.46)	0.21 (0.14 ; 0.32)
2012	1.59 (1.15 ; 2.21)	1.33 (0.86 ; 2.03)	0.34 (0.24 ; 0.47)	0.18 (0.12 ; 0.27)
2014	1.03 (0.72 ; 1.48)	1.01 (0.64 ; 1.59)	1.14 (0.87 ; 1.49)	1.05 (0.78 ; 1.41)
2016 (reference)	1	1	1	1
Child's rank :				
≥2	1.91 (1.55 ; 2.35)	1.70 (1.32 ; 2.20)	1.71 (1.38 ; 2.12)	1.46 (1.16 ; 1.85)
First (reference)	1	1	1	1
Daycare attendance:				
No	1.75 (1.40 ; 2.19)	1.40 (1.06 ; 1.85)	1.07 (0.82 ; 1.38)	
Yes (reference)	1	1	1	
Child with health problem :				
Yes	1.82 (1.31 ; 2.54)	1.72 (1.16 ; 2.56)	1.28 (0.88 ; 1.87)	
No (reference)	1	1	1	
Family type				
Living without a spouse	1.91 (1.39 ; 2.63)	1.77 (1.18 ; 2.66)	0.86 (0.57 ; 1.31)	
Living with a spouse (reference)	1	1	1	
Main vaccine provider:				
Hospital/medical clinic only or both	1.63 (1.33 ; 1.99)	1.33 (1.03 ; 1.72)	1.28 (1.03 ; 1.58)	

Public health clinics only (<i>reference</i>)	1	1	1	
Delayed 2-month vaccines (delay ≥ 30 days) :				
Yes	6.92 (5.16 ; 9.29)	4.37 (3.02 ; 6.31)	6.00 (4.44 ; 8.10)	4.63 (3.18 ; 6.75)
No (<i>reference</i>)	1	1	1	1
Delayed 12-month vaccines (delay ≥ 30 days) :				
Yes	5.13 (4.12 ; 6.39)	3.77 (2.96 ; 4.80)	3.21 (2.61 ; 3.96)	2.80 (2.19 ; 3.56)
No (<i>reference</i>)	1	1	1	1
Missed opportunities at the 2-month visit:				
Yes	5.56 (3.62 ; 8.55)	2.22 (1.24 ; 3.98)	10.33 (6.65 ; 16.04)	5.64 (3.22 ; 9.86)
No (<i>reference</i>)	1	1	1	1
Missed opportunities at the 12-month visit :				
Yes	3.25 (2.61 ; 4.05)	2.29 (1.71 ; 3.06)	3.27 (2.59 ; 4.14)	2.74 (2.04 ; 3.70)
No (<i>reference</i>)	1	1	1	1

§Analysis limited to children born in Quebec (Canada).

*Only common antigens for each survey were used for the calculation of vaccine uptake by 24 months of age (diphtheria, tetanus, acellular pertussis, polio virus and *Haemophilus Influenzae* type B / measles-mumps-rubella / meningococcal conjugate vaccine strain C). **Only new antigens added over the years were used for the calculation of vaccine status by 24 months of age. These new antigens are pneumococcal conjugate vaccine (PCV) and varicella vaccine for 2008, 2010 and 2012, PCV, varicella and rotavirus vaccines for 2014 and PCV, varicella, rotavirus and hepatitis B vaccines for 2016.

†OR= Odds ratio / CI= Confidence interval

**Factors selected with multivariable logistic regression with backward selection. Children unvaccinated (n=42) since birth were excluded from multivariable analysis

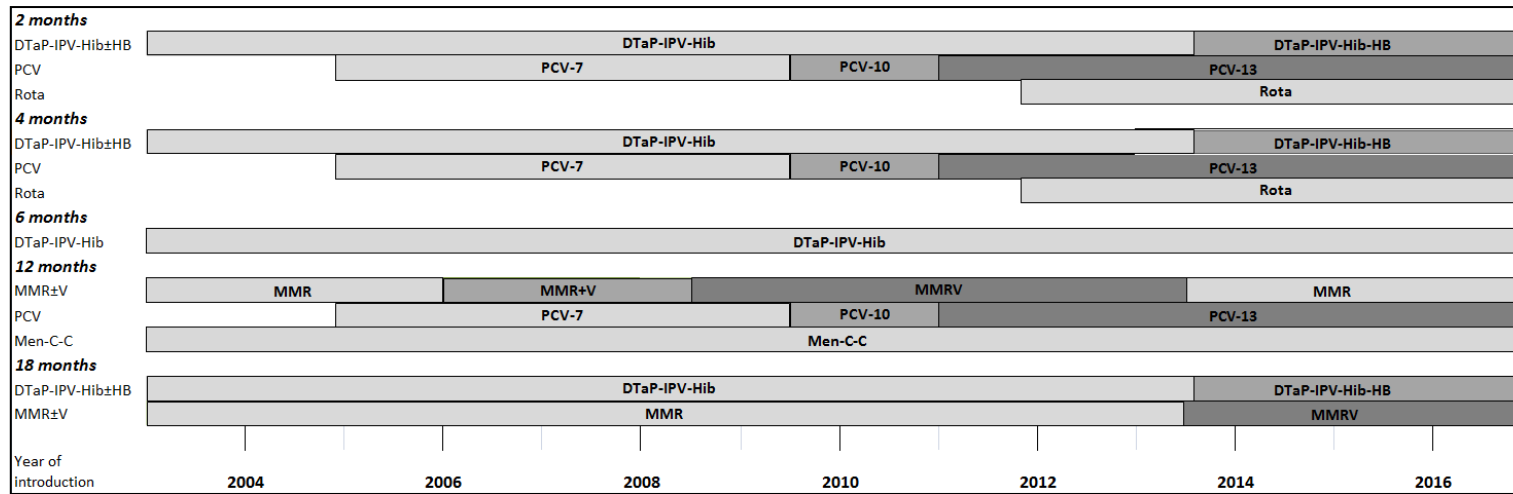
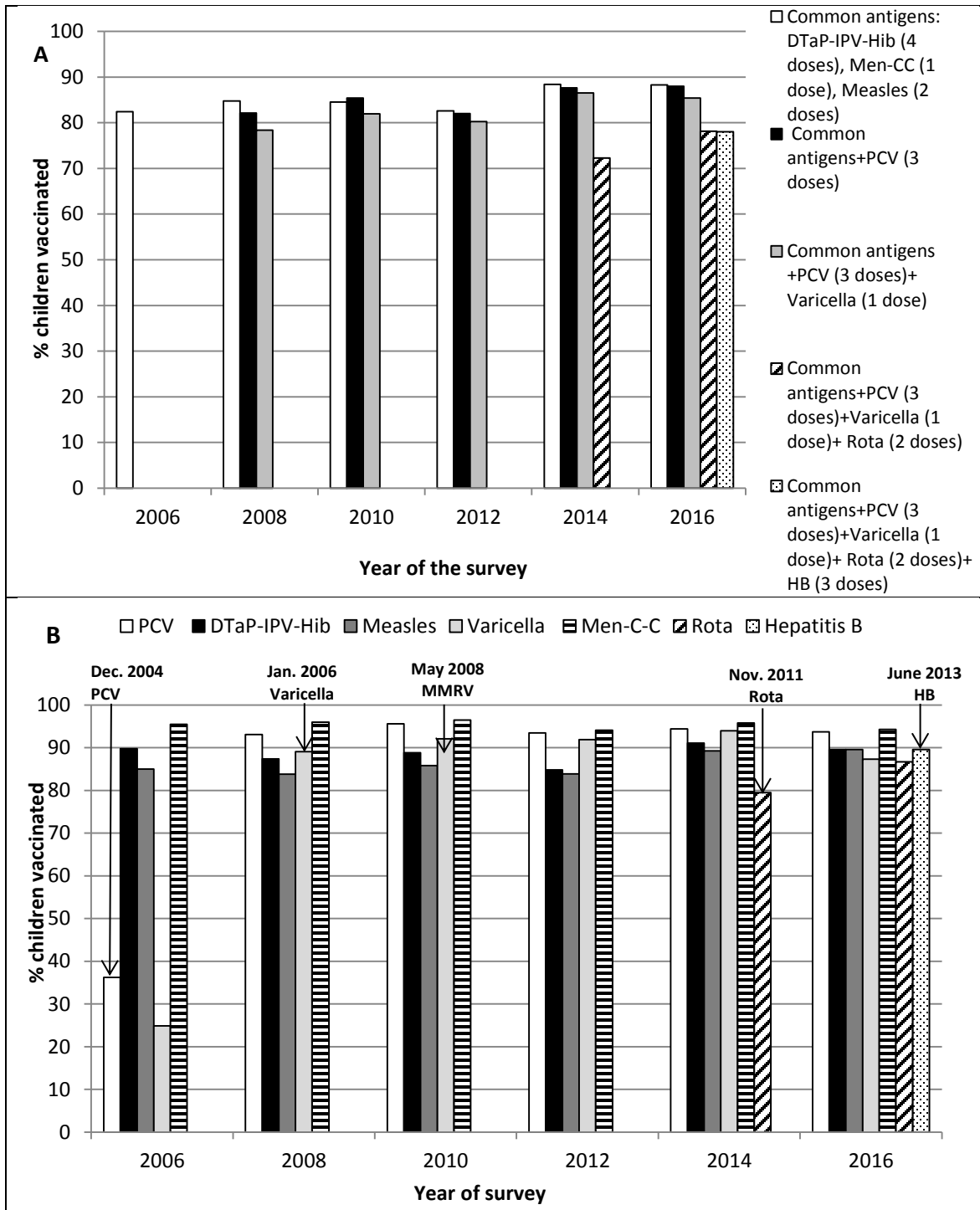


Fig.3.1 Changes in the Quebec's vaccination schedule for children aged under 24 months from 2004 to 2016. * (*In the Quebec's vaccine schedule before 24 months of age, all vaccine doses are recommended at a specific age and not within an age range)



Figures 3.2 a) Vaccine coverage by 24 months of age with the addition of new antigens for each survey, 2006-2016 and 3.2b) Vaccine coverage by 24 months of age by antigens for each survey, 2006-2016*

*Arrows indicated the date of the introduction of new vaccines in the schedule associated to each year of survey

PCV: Pneumococcal conjugate vaccine. DTaP-IPV-Hib: Diphtheria, tetanus, acellular pertussis, polio virus and *Haemophilus influenzae* type b vaccine. Men C-C: Meningococcal conjugate vaccine (strain C) Rota: Rotavirus vaccine MMRV=Combined measles, mumps, rubella and varicella vaccine. HB= Hepatitis B vaccine

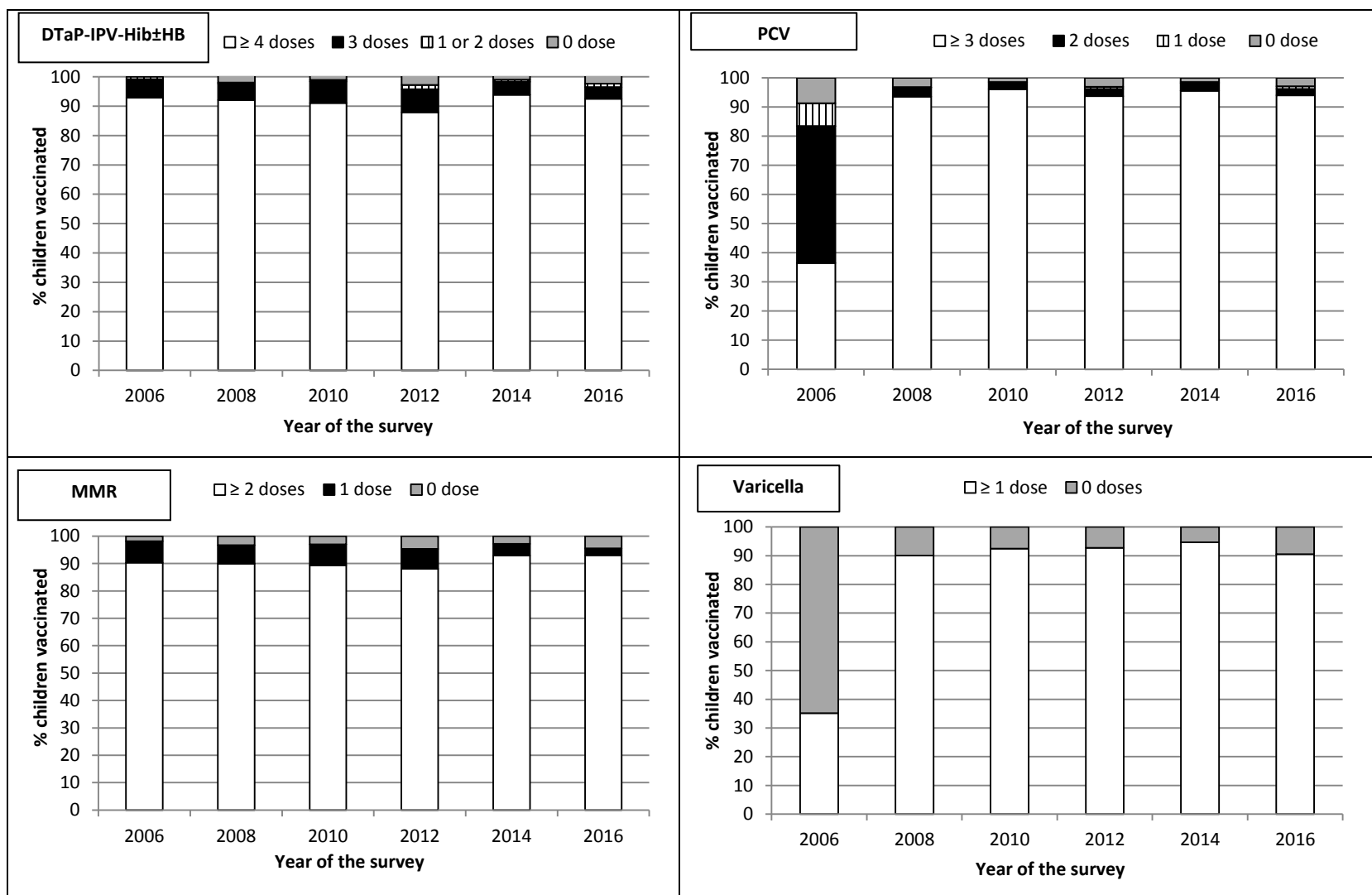


Figure 3.3: Vaccine coverage by antigens and number of doses, 24-month children targeted in each survey from 2006 through 2016. DTaP-IPV-Hib±HB : Diphtheria, tetanus, acellular pertussis, polio virus and *Haemophilus influenzae* type b vaccine ± Hepatite B vaccine. PCV= Pneumococcal conjugate vaccine. MMR : Combined measles, mumps and rubella vaccine

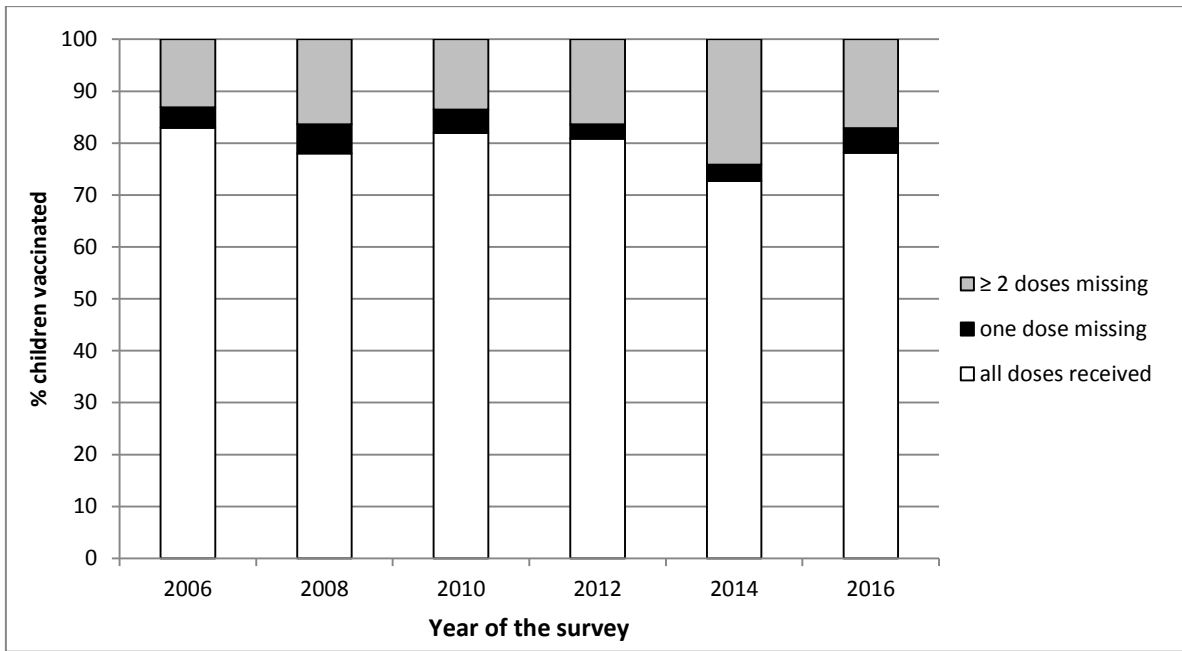


Figure 3.4: Vaccine coverage by 24 months of age according with the number of doses received, 2006 -2016

Supplementary file 3.1 : Questionnaire / <https://www.inspq.qc.ca/publications/2341>

Supplementary file 3.2: Characteristics of children participants, 2006-2016 (n=3515) §

	n	%
Characteristics		
Year of survey		
2006	381	10.8
2008	605	17.2
2010	570	16.2
2012	689	19.6
2014	638	18.2
2016	632	18.0
Sex		
Female	1733	49.3
Male	1782	50.7
Mother's age at child birth		
< 20 years	30	0.9
20-29 years	1568	44.6
30-39 years	1799	51.2
≥ 40 years	105	3.0
unknown/missing	13	0.4
Mother's language*		
French	2480	70.6
English	198	5.6
Others	444	12.6
unknown/missing	393	11.2
Mother's origin*		
Canada	2034	57.9
Others	481	13.7
unknown/missing	1000	28.5
Mother's level of education		
< secondary school	232	6.6
Completed Secondary school	755	21.5
Completed College school	1043	29.7
Completed University school	1459	41.5
unknown/missing	26	0.7
Child's rank		
First	1565	44.5
≥ 2	1902	54.1
unknown/missing	48	1.4
Daycare attendance		
Yes	2819	80.2
No	673	19.2
unknown/missing	23	0.7
Child with a health condition		
No	3253	92.6
Yes	231	6.6

unknown/missing	31	0.9
Gestational age at birth		
< 37 weeks	259	7.4
≥ 37 weeks	3135	89.2
unknown/missing	121	3.4
Family type		
Living with a spouse	3208	91.3
Living without a spouse	252	7.2
unknown/missing	55	1.6
Birth attendant*		
Doctor	2357	67.1
Midwife	60	1.7
Others	85	2.4
unknown/missing	1013	28.8
Main vaccine provider		
Public health clinics only	2306	65.6
Hospital/medical clinic only or both	1133	32.2
unknown/missing	76	2.2
Missed opportunities at the 2-month visit		
No	3384	96.3
Yes	89	2.5
Unvaccinated	42	1.2
Missed opportunities at the 12-month visit		
No	2935	83.5
Yes	538	15.3
Unvaccinated	42	1.2
Delayed 2-month vaccines (delay ≥ 30 days)		
No	3250	92.5
Yes	207	5.9
Unvaccinated or first DTaP unreceived	58	1.7
Delayed 12-month vaccines (delay ≥ 30 days)		
No	2490	70.8
Yes	903	25.7
Unvaccinated or first measles-containing vaccine unreceived	122	3.5

§ Analyses limited to children born in Quebec (Canada).

* These variables were not collected in 2006 and 2008.

Chapitre 4: Impact of vaccine delays at the 2, 4, 6 and 12 month visits on incomplete vaccination status by 24 months of age, Quebec, Canada

Impact des retards vaccinaux à 2, 4, 6 et 12 mois sur le statut vaccinal incomplet à 24 mois, Québec, Canada.

Marilou Kiely^{1-2*}, Nicole Boulianne¹, Denis Talbot²⁻³, Manale Ouakki¹, Maryse Guay⁴⁻⁵, Monique Landry⁶, Chantal Sauvageau¹⁻²⁻³, Gaston De Serres¹⁻²⁻³.

1. Institut national de santé publique du Québec, Québec, Canada
2. Department of social and preventive medicine, Laval University, Québec, Canada
3. CHU de Québec-Université Laval, Québec, Canada
4. Department of Community Health sciences, Sherbrooke University, Québec, Canada
5. Centre intégré de santé et des services sociaux de la Montérégie-Centre.
6. Ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec, Canada

Article publié :

Kiely M., Boulianne N., Talbot D., Ouakki M., Guay M., Landry M., Sauvageau C., & De Serres G. Impact of vaccine delays at the 2, 4, 6 and 12 month visits on incomplete vaccination status by 24 months of age, Québec, Canada. *BMC Public Health* (2018), 18 : 1364.

4.1 Résumé

Les retards vaccinaux dans l'administration des vaccins sont de plus en plus évalués en complémentarité avec la couverture vaccinale et permettent d'obtenir un meilleur portrait de la susceptibilité des enfants pour les maladies évitables par la vaccination. L'analyse a été réalisée à partir des données des enquêtes de couverture vaccinale réalisées de 2006 à 2016 et incluait 7183 enfants. Nous avons observé que la prévalence des retards vaccinaux était de 5,3 % à 2 mois, 13,3 % à 4 mois, 23,1 % à 6 mois et 23,6 % à 12 mois. Parmi les enfants avec un retard à 2 mois, 77,2 % avaient au retard à d'autres visites subséquentes. Globalement, 72,5 % de tous les enfants avec un statut vaccinal incomplet à 24 mois étaient attribuables à un retard vaccinal; 16,1 % pour un retard débutant à 2 mois, 10,6 % à 4 mois, 14,0 % à 6 mois et 31,8 % à 12 mois.

4.2 Abstract

Background: Timeliness in the administration of recommended vaccines is often evaluated using vaccine delays and provides more information regarding the susceptibility of children to vaccine-preventable diseases compared with vaccine coverage at a given age. The importance of on-time administration of vaccines scheduled at the first visit is well documented, but data are scarce about the impact of vaccine delays at other visits on vaccination status by 24 months of age. Using vaccine delays for the first three doses of DTaP-containing vaccines and for the first dose of measles-containing vaccines as markers of timeliness at the 2, 4, 6 and 12 month visits, we estimated the proportion of incomplete vaccination status by 24 months of age attributable to a vaccine delay at each of these visits.

Methods: We used the data from six cross-sectional coverage surveys conducted in the Province of Quebec from 2006 to 2016 which included 7183 children randomly selected from the universal health insurance database. A vaccine dose was considered delayed if received 30 days or more after the recommended age. The impact of new vaccine delays at each visit on incomplete vaccination status by 24 months of age was estimated with the attributable risk in the population.

Results: The proportion of children with vaccine delay was 5.4% at 2 months, 13.3% at 4 months, 23.1% at 6 months and 23.6% at 12 months. Overall, 72.5% of all 2-year-old children with an incomplete status by 24 months were attributable with a vaccine delay, of which 16.1% were attributable with a first vaccine delay at 2 months, 10.6% at 4 months, 14.0% at 6 months and 31.8% at 12 months.

Conclusions: While great emphasis has been put on vaccine delays at the first vaccination visit, the prevalence of vaccine delays was greater with later visits and most children with an incomplete vaccination status by 24 months had a vaccine delay occurring during these later visits. Interventions to improve timeliness should address vaccine delays at each visit and not only focus on the first visit.

(340 words)

Keywords:

Delay, timeliness, vaccine coverage, vaccination, infant

4.3 Background

Vaccine coverage is a common indicator used for the evaluation and monitoring of vaccination programs. It evaluates the proportion of individuals who have received all the recommended vaccines, regardless of the timeliness (7). Timely vaccination is increasingly used to monitor vaccination programs. By assessing the interval between the recommended age and the age at which a dose was administered, this indicator provides a better estimate of the period during which children are protected (8–10). Timely vaccination is often evaluated using vaccine delays for which several definitions exist. The definition most commonly used is a delay of 30 days or more after the recommended age for each dose (8,9,26,27,29–32). A vaccine delay for a dose may impact on-time administration of subsequent doses and increase the child's risk of disease targeted by the vaccine (11,12).

In Quebec (Canada), vaccines recommended to children are free of charge and are mostly administered by public health clinics. In 2005, a survey conducted by the Quebec Ministry of Health reported that vaccine delays to the childhood schedule were occurring in public health clinics of several regions of the province. These delays were attributed to a variety of factors including the introduction of new vaccine programs in the early 2000's (3,130), missed opportunities due to providers reluctance to administer several injections at the same visit and barriers like difficulty to get a vaccination appointment. In response, monitoring of vaccine delays has been introduced in 2006 in public health clinics for the 2-month and the 12-month visits. To improve the 2-month visit timeliness, appointment periods with priority given to first visits were added and activities such as reminders and recalls were implemented. For children with vaccine delays, an accelerated vaccination schedule can be applied using the minimum intervals between the vaccine doses instead of the intervals recommended for routine vaccination.

Since 2006, vaccine coverage surveys have been conducted every two years in children aged 1 and 2 years. The 2006 survey found that only 17% of 24-month old children had received all recommended vaccine doses with no delays. This survey as well as other studies had shown that vaccine delays of 30 days or more for vaccines scheduled at the first visit at 2 months of age were associated with vaccine delays at later visits or with an incomplete vaccination status by 24 months of age (31,68,73–75). However there are scarce data regarding the frequency of vaccine delays at other visits and their impact on vaccine coverage by 24 months of age. Using Quebec vaccine coverage surveys from 2006 to 2016, we estimated the proportion of children with vaccine delays at 2, 4, 6 and 12 months and the proportion of incomplete vaccination status by 24 months of age attributable to a vaccine delay at each of these visits. To identify more vulnerable populations, factors associated with vaccine delays at each vaccination visit from 2 to 12 months were assessed.

4.4 Methods

Study population and survey design

The present study is based on the data from six cross-sectional surveys conducted in Quebec in 2006, 2008, 2010, 2012, 2014 and 2016 (53,68–72). With the authorization of the Quebec Access to Information Commission, children in these studies were randomly selected from the Quebec Universal Health Insurance database which includes all children from the province. Each survey included a “1-year cohort” and a “2-year cohort” with children aged 15 to 17 months and 24 to 26 months respectively at the time of the survey. With surveys conducted every other year and cohorts defined by year of birth (e.g. in the survey conducted at the beginning of 2006, the 2-year cohort included children born in 2003 and those in the 1-year cohort were born in 2004), the six surveys assessed the immunization data in 12 different birth cohorts (born between 2003 and 2014). The surveys invited approximately 1000 children in each cohort (only 600 for 2006), a number deemed sufficient to obtain a precision of $\pm 3\%$ in the vaccine coverage for each survey assuming a response rate of about 60% (98). Were excluded children living in the two northern regions of the province.

Questionnaires were sent by mail and were filled out by parents or legal guardians. A postal reminder was sent to non-respondents 2 weeks and 4 weeks later. In the absence of response, parents were called directly 2 weeks after the last postal reminder and those with unknown phone number or not reached by phone received another questionnaire by mail. Respondents were invited to transcribe on the questionnaire the information available in their child’s vaccination booklet (i.e. vaccine names, date of vaccination and vaccine providers). The questionnaire also collected information on the characteristics of the child, the mother and the parents. For children without vaccination booklets and those with information incomplete or inconsistent with the provincial vaccine schedule, vaccine providers were contacted to collect/validate the information. Only written information on doses from parents or vaccine providers were accepted. Each survey was approved by the Ethic Board Committee of the CHU de Quebec-Université Laval Hospital and written consent was obtained from all the participants.

Vaccination schedule

Since 2004, many new vaccines had been introduced in the Quebec’s vaccination schedule (Table 4.1). The pneumococcal conjugate vaccine (PCV) was introduced in December 2004 with 3 doses scheduled at 2, 4 and 12 months. A single dose of monovalent varicella vaccine at 12 months of age was introduced in 2006 and replaced in 2008 by the combined measles, mumps, rubella and varicella vaccine (MMRV). Since November 2011, children are receiving two doses of rotavirus vaccine at 2 and 4 months of age. Finally, in June 2013, hepatitis B vaccine program was launched and the combined vaccine against diphtheria, acellular pertussis, tetanus, polio, Haemophilus influenzae type b and Hepatitis B (DTaP-IPV-Hib-HB) replaced the pentavalent vaccine DTaP-IPV-Hib in the schedule at 2, 4 and 18 months of age.

Outcomes:

Birth and vaccination dates were used to compute age at vaccination in days. A dose was administered on-time if received within 30 days of the recommended age and was considered delayed after this period (Table 4.1). Vaccine delays were assessed for each of the first three doses of the DTaP-containing vaccine (DTaP) recommended at 2, 4 and 6 months of age and for the first dose of the measles-containing vaccine (Measles) recommended at 12 months. As most recommended vaccines are administered at the same visit, these vaccines have been used as markers of all vaccines administered at each visit. A vaccine delay at one dose is frequently followed by a vaccine delay at the following dose(s). A new vaccine delay was defined as a delay occurring among children whose previous dose(s) were on-time (e.g. Delay at 4 months among children with no delay at 2 months).

Given the changes in the Quebec vaccination schedule over the study period, the vaccination status was defined for antigens common to all surveys (DTaP-IPV-Hib, Men C-C and measles-mumps-rubella). A complete vaccination status by 24 months of age was defined as having received 4 doses of DTaP-IPV-Hib, 1 dose of Men-C-C vaccine and 2 doses of MMR vaccine before 2 years of age. Otherwise, the vaccination status was incomplete.

Statistical analysis

All analyses were performed with Statistical Analysis System (SAS Institute Inc. Carry, NC, version 9.4). Proportions were compared using Chi-square test or Chi-square test for trend when appropriate. Missed opportunities at 2 and 12-month visits occurred when a vaccine-eligible child did not receive all recommended vaccines at the same vaccination date (49). Other independent variables included data regarding the child, the family and the vaccine provider. The data on vaccine provider at the 2 month visit were used for the analysis of vaccine delays at 2, 4 and 6 months and the data on vaccine provider for all vaccination visits from 2 to 12 months were used for the analysis of vaccine delays at 12 months.

As vaccine delays occurred before 15 months of age, the analyses on factors associated with new vaccine delays included all participants to maximize the statistical power. In contrast, as children in the “1-year cohort” had not yet reached two years of age, the impact of new vaccine delays at 2, 4, 6 or 12 months on vaccination status by 24 months of age was estimated only with children in the “2-year cohort”.

The impact of new vaccine delays at 2, 4, 6 and 12 months on vaccination status by 24 months of age was estimated with a robust Poisson multivariable regression. This alternative to logistic regression for binary outcomes directly estimates relative risk without risking convergence issues associated with log-binomial regressions (101–103). The SAS GENMOD procedure was used with a log link and a robust estimator of the standard errors. All potential factors associated to incomplete vaccine coverage and to vaccine delay were included in the model without any selection procedure (105). Risk-ratio modification by the survey year was assessed with an interaction term between vaccine delay and survey year in the model. A model based

standardization approach was used to estimate adjusted risk difference (RD) in incomplete vaccination status by 24 months of age between children with and without vaccine delays (107). Briefly, using predicted probabilities of the model, the standardized risk of outcome considering all children exposed (with vaccine delays) was estimated. The standardized risk considering all children unexposed (without vaccine delays) was also estimated similarly. The standardized RD was obtained as the difference between these two quantities. Adjusted attributable risks in the population (ARp) were estimated for delays at each dose also using a model based standardization approach. That is, ARp were estimated as one minus the ratio of the predicted risk of outcome considering all children unexposed over the observed risk of outcome (131). Confidence intervals for RD and ARp were obtained through the percentile method by performing non-parametric bootstrap with 1000 samples (111,112).

Factors associated with new vaccine delays were assessed for each dose with the same SAS procedure used to estimate the effect of vaccine delays on vaccination status by 24 months of age. A backward procedure with a p value <0.05 was used for the selection criteria. The year of survey was kept in multivariable models to ensure face validity.

4.5 Results

Characteristics of participants, vaccine delays and vaccine coverage

Of the 11200 children invited to participate since 2006, the participation rate was 70% (844/1200) in 2006, 64% (1282/2000) in 2008, 62% (1233/2000) in 2010, 73% (1459/2000) in 2012, 69% (1384/2000) in 2014 and 65% (1295/2000) in 2016. Children born outside Quebec were excluded from the analysis because they were exposed to a different vaccine schedule (n=140 for the 1-year cohorts and n=174 for the 2-year cohorts). This left a total of 3675 children in the 1-year cohorts and 3508 children in the 2-year cohorts (95% of participants for both cohorts) for the analysis.

Forty-four percent of participant children were the first child in the family, 76.9% attending daycare and the majority were vaccinated in public health clinics (66.7%). Most parents lived with a partner (91.9%) and most mothers have completed a college or university degree (70.5%). Missed opportunities occurred in 3.1% of children at the 2-month visit for which two injections were to be administered and in 14.8% at the 12-month visit where three injections were recommended (from 31.1% in 2006 to 7.0% in 2016). All characteristics of children participants are presented in an additional file (see additional file 4.1).

The proportion of children vaccinated by age in days for each dose is presented in Figure 4.1. At 2 months, a greater proportion of children received their DTaP1 close to the recommended age compared to subsequent visits. At 6 months, 14.1% of children received DTaP3 after 227 days. The proportion of new vaccine delays increased from 5.4% at 2 months to 14.3% at 12 months (Figure 4.2). Among children who

experienced vaccine delays at 2 months (n=386), 77.2% had vaccine delays at other visits (298/386) (Figure 4.3) and 33.7% had vaccine delays at each of the next three visits. At 4 months there were 2.4 times more vaccine delays (n=941) than at 2 months of which 66.6% (627) were new vaccine delays. Among these new vaccine delays, 84.1% experienced vaccine delays at subsequent visits (527/627). At 6 months, there were 4.2 times (1617) more vaccine delays than at the 2 month visit and 49.9% (807) were new vaccine delays. At 12 months, the number of vaccine delays was similar to that at 6 months (1624) and 60.7% (986) were new vaccine delays (Figures 4.2, 4.3 and Table 4.2). In children with a vaccine delay for DTaP doses, instead of using the minimum interval recommended for accelerated schedule to prevent additional vaccine delays, the majority received their next dose with 2-month intervals as recommended for routine schedule (see additional file 4.2).

The characteristics of participants according to vaccine delays at 2, 4, 6 and 12 months of age are presented in Table 4.2. The proportion of children with a vaccine delay increased with age, from 5.4% at the 2-month visit to 23.1% at the 6-month visit and 23.6% at the 12-month visit. Among children with a vaccine delay, the interval between 30 days after the recommended age and the time they received their dose was a median of 17 days for DTaP1 at 2 months, 10 days for DTaP2 at 4 months, 13 days for DTaP3 at 6 months and 21 days for measles at 12 months. Overall, 39% of children experienced at least one vaccine delay at one of the four visits, decreasing from 50% in 2006 to 30% in 2016. In univariate analysis, all characteristics except the sex were associated with new vaccine delays for at least one of the visits (Table 4.2). Between 2006 and 2016, for children immunized in public health clinics, the proportion with new vaccine delays decreased from 9.1% to 3.6% at the first visit, from 13.7% to 6.5% at the 4 month visit, from 20.3% to 11.0% at the 6 month visit and from 31.0% to 11.2% at the 12 month visit. In contrast, no significant differences were observed for children vaccinated in medical clinic/hospital for the 4 and 6 month visits (see additional file 4.3).

Impact of new vaccine delays on vaccination status by 24 months of age

Among children with and without a vaccine delay for the DTaP1 at 2 months, 46.4% and 11.1% respectively had an incomplete vaccination status by 24 months for an unadjusted risk difference of 35.3% and a 27.7% adjusted risk difference (RD) (Table 4.3). The adjusted risk difference for incomplete vaccination status by 24 months was 13.8%, 10.5% and 8.8% for new vaccine delays at 4, 6 and 12 months respectively. The relative risk of incomplete vaccination status by 24 months of age between children with and without a vaccine delay varied between 2.3 and 3.6 with overlapping confidence intervals. As computed with predicted probabilities from the multivariable models, 72.5% of 2-year children with an incomplete status by 24 months were attributable to a vaccine delay: 16.1% were attributable to a vaccine delay that first occurred at 2 months, 10.6% at 4 months, 14.0% at 6 months and 31.8% at 12 months. There was no risk-ratio heterogeneity for the survey year.

Factors associated with new vaccine delays

Compared to the firstborn, other children were more likely to have a new vaccine delay at 2, 4, 6 and 12 months (Table 4.4). Missed opportunity at the 2-month visit was the most important factor associated with vaccine delays for DTaP1 (RR 4.28 (IC 3.18; 5.77)). At 2 months, children who were not attending daycare (versus attending daycare) and children whose parent who completed the survey was living without a partner (versus with a partner) were more likely to experience delays. Vaccination in medical clinic/hospital (versus in public health clinics) at the 2-month visit was associated with lower risk of vaccine delay for DTaP2 and DTaP3. The risk of vaccine delays for DTaP1 and DTaP2 decreased with higher maternal education. Missed opportunity at the 12-month visit was the most important factor associated with vaccine delays for measles at 12 months. Gestational age at birth lower than 37 weeks (vs ≥ 37 weeks) was also associated with vaccine delays at 12 months. Finally, in contrast to results observed for DTaP2 and DTaP3, children vaccinated in medical clinic/hospital or in both settings for the 12-month visit were more likely to experience measles vaccine delays at 12 months compared with children vaccinated in public health clinics.

4.6 Discussion

While the literature on vaccine coverage put an emphasis on vaccine delays at 2 months, this study shows that the proportion of vaccine delays was greater at later visits increasing from 5.4% at 2 months, to 13.3% at 4 months, to 23.1% at 6 months and to 23.6% at 12 months. Vaccine delay at one visit had an impact on the timing and administration of subsequent doses as most children with vaccine delay for a DTaP dose received their subsequent dose with a 2-month interval rather than the shortened interval recommended in the accelerated schedule. A vaccine delay decreased the probability of having received all recommended vaccines by 24 months of age and 72.5% of incomplete status by 24 months of age were attributed to a new vaccine delay at 2, 4, 6 or 12 months (16.1% at 2 months, 10.6% at 4 months, 14.0% at 6 months and 31.8% at 12 months).

This study found that delays at the first visit did contribute to incomplete vaccination status by 24 months of age and that more than 75% of children with a vaccine delay at 2-months also had vaccine delays at later visits including a third with vaccine delays at all next three visits. Association between vaccine delays at the first vaccination visit and later vaccine delays or incomplete vaccination status by 24 months of age has been widely reported (31,73–75). While other studies also identified that vaccine delays increased at subsequent vaccine visits (11,31,35,39), they did not assess their impact on incomplete vaccination status by 24 months, the additional step this study provides.

The interventions deployed in public health clinics in Quebec since 2006 to improve timeliness at the 2 and 12 month visits seem to have successfully reduced vaccine delays at all visits. While only 17% of 2-year-old children had received all recommended doses with no delay in 2006, this proportion had increased to

50% in 2016 (53,68). In a cohort of 361,901 children born from 2004 through 2012 in United States, 55% of children had been fully vaccinated with no delay by 24 months of age (132). Reminders or recall interventions sent by vaccine providers are effective to increase the likelihood of being vaccinated and to reduce the number of underimmunized days (127,133). In the current study, for children vaccinated in public health clinics, the proportion with new vaccine delays decreased from 2006 to 2016 for each vaccination visits: a decrease of 5.5% at 2 months, 7.2% at 4 months, 9.3% at 6 months and 19.8% at 12 months. The risk of vaccine delays for the 12 month visit was 1.22 times higher for children vaccinated in medical clinic/hospital versus those vaccinated in public health clinics. In contrast, in medical clinic/hospital where no intervention was done, no major changes have been observed in the proportion of new vaccine delays from 2006 to 2016. In public health clinics, efforts to reduced vaccine delays were more important for the 2 and 12 month visits and the proportions of children with vaccine delays at 4 and 6 months remained higher in this setting compared with medical clinic/hospital for each survey year except in 2016, resulting in a higher risk of vaccine delays.

In the present study, children who are not the firstborn and those with missed opportunities at the 2-month and the 12-month visits were more likely to had vaccine delays. These two factors have been frequently associated with vaccine delays in other similar studies (27,32,39,134). A high number of children in the household may impact the accessibility to healthcare settings, including vaccination services. In addition, children with older siblings are possibly more exposed to minor illness, resulting in missed opportunities and vaccine delays (42,135,136). We observed that children of single parent (versus living with a partner) had a greater risk for vaccine delays at 2-months and these results might be associated with constraints to access vaccination services (27,39). In the current study, the risk of vaccine delays for DTaP1 and DTaP2 decreases with higher maternal education. The literature is inconsistent on this issue; some authors found an association similar to ours while others observed a higher risk of delays with an increasing education level (27,32). A literature review found that higher maternal level of education was associated with vaccine hesitancy which is itself associated with vaccine delays (46). This subject may require future studies.

This study has some limitations. The response rate to vaccine coverage surveys varied from 61% to 73% depending upon the year and cohort. Participants may have had more positive behaviours regarding vaccination than non-participants, resulting in less vaccine delays and higher vaccine coverage. Validation of the information on immunization from questionnaires was restricted to children whose information was not consistent with the provincial vaccine schedule. We cannot rule out that this practice has led to an overestimation of vaccine coverage, but the impact on our results might be minimal as vaccination card compared to medical chart usually has a good positive predictive value (13,14). As only written data were accepted in this study, underestimation of vaccine coverage cannot be ruled out but is unlikely as many sources were consulted to obtain vaccine information. As markers of timeliness, vaccine delays were estimated only for DTaP and measles containing vaccines despite other vaccines being administered at 2,

4, 6 and 12 months. While most recommended vaccines are administered at the same visit, the burden associated with vaccine delays presented in this analysis has probably been underestimated.

The current study estimated the risk of incomplete vaccination status by 24 months attributable to vaccine delays at different ages an information that can be useful to decide or prioritize public health interventions. However, the interpretation of ARp as the fraction of the outcome that could be eliminated if exposure could be totally removed from the population is valid only under certain conditions (109). First, exposure has to be causal rather than merely associated with the outcome. By estimating counterfactual risk with model-based standardization, we attempted to estimate the average causal effect of new vaccine delays at 2, 4, 6 or 12 months on vaccination status by 24 months. However, root causes of vaccine delays remained unknown and the elimination of vaccine delays may not result in an improvement of complete vaccination status by 24 months as large as estimated by ARp. Second, estimation of ARp has to be unbiased. While multivariable models included most of the determinants identified in the literature, as for any observational study, residual confounding cannot be ruled out. Finally, the elimination of exposure has to be without any effect on distribution of other risk factors. As other factors included in this analysis are mainly unmodifiable risk factors, it is unlikely that the elimination of vaccine delays has any effect on their distribution. As the attributable risk depends upon the prevalence of vaccine delays at various visits, which may vary between populations, this limits the generalizability of this result to other jurisdictions (109).

4.7 Conclusion:

While great emphasis has been put on vaccine delays at the first vaccination visit, the prevalence of vaccine delays in this study was greater with later visits and most of incomplete vaccination status by 24 months of age was associated with vaccine delays occurring after the 2 month visit. Interventions to improve timeliness deployed in public health clinics in Quebec seem to have reduced vaccine delays at all visits from 2006 to 2016. These interventions should also focus on other vaccine visits which contributed to the burden associated with vaccine delays and on more vulnerable groups identified in this study. Accelerated vaccination schedules recommended for children with vaccine delays may prevent further delays and reduce their impact.

Table 4.1: The Quebec vaccine schedule before 24 months of age and definition of vaccine delays used in the analysis

Recommended age	Vaccine schedule by date of several changes made					Minimum acceptable age	Age of child when vaccine delays were initiated
	January 2006	May 2008	November 2011	May 2013	June 2013		
2 months	DTaP-IPV-Hib, PCV	DTaP-IPV-Hib, PCV	DTaP-IPV-Hib, PCV Rota	DTaP-IPV-Hib, PCV Rota	DTaP-IPV-Hib-HB , PCV, Rota	42 days	≥ 91 days (61 days + 30.43 days)
4 months	DTaP-IPV-Hib, PCV	DTaP-IPV-Hib, PCV	DTaP-IPV-Hib, PCV Rota	DTaP-IPV-Hib, PCV Rota	DTaP-IPV-Hib-HB , PCV, Rota	Previous doses + 28 days	≥ 152 days (122 days + 30.43 days)
6 months	DTaP-IPV-Hib	DTaP-IPV-Hib	DTaP-IPV-Hib	DTaP-IPV-Hib	DTaP-IPV-Hib	Previous dose + 28 days	≥ 213 days (183 days + 30.43 days)
12 months	MMR + varicella monovalent vaccine, PCV, Men-C-C	MMRV PCV, Men-C-C	MMRV PCV, Men-C-C	MMR PCV, Men-C-C	MMR PCV, Men-C-C	365 days	≥ 395 days (365 days + 30.43 days)
18 months	DTaP-IPV-Hib, MMR	DTaP-IPV-Hib, MMR	DTaP-IPV-Hib, MMR	DTaP-IPV-Hib, MMRV	DTaP-IPV-Hib-HB , MMRV	DTaP-IPV-Hib±HB: Previous dose + 183 days MMR±V : Previous dose+ 28 days	≥ 578 days (548 days + 30.43 days)

Source: Ministère de la Santé et des Services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec, 6^e édition : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000105>
Changes in the vaccines used are in boldface.

Table 4.2: Characteristics of the participants according to new vaccine delays (2-4-6 and 12 months), 2006-2016 (N=7183)[§]

	VACCINE DELAYS											
	DTaP1 (2 month visit)			DTaP2 (4 month visit)			DTaP3 (6 month visit)			Measles (12 month visit)		
	Frequency†	%	P value*	Frequency†	%	P value*	Frequency†	%	P value*	Frequency†	%	P value*
Dose not administered	99			130			181			272		
Total vaccine delays	386/7084^π	5.4%		941/7053^π	13.3%		1617/7002^π	23.1%		1634/6911^π	23.6%	
New vaccine delays	386/386	100%		627/941	66.7%		807/1617	49.9%		986/1634	60.3%	
Denominator used for the analysis	N=7084			N=6682^π			N=6039^{**}			N=5166^{**}		
Characteristics												
Year of survey:												
2006	53/791	6.7%	0.003	78/738	10.6%	0.04	116/659	17.6%	0.001	149/535	27.9%	<0.0001
2008	67/1211	5.5%		104/1144	9.1%		138/1039	13.3%		229/891	25.7%	
2010	76/1160	6.6%		117/1081	10.8%		145/962	15.1%		165/804	20.5%	
2012	88/1381	6.4%		133/1286	10.3%		153/1149	13.3%		181/982	18.4%	
2014	58/1321	4.4%		109/1259	8.7%		132/1145	11.5%		140/1003	14.0%	
2016	44/1220	3.6%		86/1174	7.3%		123/1085	11.3%		122/951	12.8%	
Sex:												
Female	188/3445	5.5%	0.98	316/3250	9.7%	0.35	404/2927	13.8%	0.34	449/2486	18.1%	0.07
Male	198/3639	7.5%		311/3432	9.1%		403/3112	12.9%		537/2680	20.0%	
Maternal age at child's birth												
< 20 years	3/71	4.2%	0.03	6/68	8.8%	0.74	8/61	13.1%	0.49	7/52	13.5%	0.47
20-29 years	168/3107	5.4%		286/2929	9.8%		334/2635	12.7%		426/2266	18.8%	
30-39 years	192/3685	5.2%		318/3487	9.1%		434/3163	13.7%		520/2701	19.3%	
≥ 40 years	20/197	10.2%		14/177	7.9%		26/162	16.0%		31/135	23.0%	
Unknown / missing	3/24	12.5%		3/21	14.3%		5/18	27.8%		2/13	15.4%	
Mother's language^{***}:												

French	250/4936	5.1%	0.03	400/4673	8.6%	0.004	525/4260	12.3%	0.001	655/3693	17.7%	0.04
English	32/389	8.2%		36/355	10.1%		32/317	10.1%		66/279	23.7%	
Other	47/942	5.0%		107/894	12.0%		131/787	16.6%		113/647	17.5%	
Unknown / missing	57/817	7.0%		84/760	11.1%		119/675	17.6%		152/547	27.8%	
Mother's origin***:												
Canada	210/4066	5.2%	0.91	318/3845	8.3%	0.0004	415/3516	11.8%	0.0002	501/3063	16.4%	0.64
Other	52/990	5.3%		122/933	13.1%		134/809	16.6%		104/666	15.6%	
Unknown / missing	124/2028	6.1%		187/1904	9.8%		258/1714	15.1%		381/1437	26.5%	
Maternal level of education:												
< High school	40/490	8.2%	0.0008	55/449	12.2%	<0.0001	77/390	19.7%	0.0013	63/303	20.8%	0.84
High school	101/1548	6.5%		175/1445	12.1%		172/1266	13.6%		209/1078	19.4%	
College	110/2074	5.3%		174/1958	8.9%		220/1780	12.4%		290/1533	18.9%	
University	129/2925	4.4%		218/2790	8.9%		332/2568	12.9%		417/2224	18.8%	
Unknown / missing	6/47	12.8%		5/40	12.5%		6/35	17.1%		7/28	25.0%	
Child rank:												
First	118/3118	3.8%	<0.0001	206/2995	6.9%	<0.0001	300/2784	10.8%	<0.0001	437/2465	17.7%	0.01
≥ 2	260/3885	6.7%		405/3615	11.2%		501/3200	15.7%		542/2654	20.4%	
Unknown / missing	8/81	9.9%		16/72	22.2%		6/55	10.9%		7/47	14.3%	
Daycare attendance :												
Yes	251/5461	4.6%	<0.0001	461/5201	8.9%	0.008	618/4732	13.1%	0.20	760/4066	18.7%	0.21
No	132/1583	8.3%		161/1444	11.1%		184/1275	14.4%		219/1075	20.4%	
Unknown / missing	3/40	7.5%		5/37	13.5%		5/32	15.6%		7/25	28.0%	
Child with a chronic disease:												
Yes	23/394	7.8%	0.69	46/369	12.5%	0.04	53/323	16.4%	0.09	65/265	24.5%	0.02
No	357/6650	5.4%		577/6279	9.2%		747/5686	13.1%		917/4878	18.8%	
Unknown / missing	6/40	15.0%		4/34	11.8%		7/30	23.3%		4/23	17.4%	
Gestational age at birth:												
<37 weeks	35/511	6.8%	0.14	56/476	11.8%	0.04	60/419	14.3%	0.48	86/354	24.3%	0.009

≥37 weeks	336/6338	5.3%		534/5988	8.9%		713/5439	13.1%		870/4667	18.6%	
Unknown / missing	15/235	6.4%		37/218	17.0%		34/181	18.8%		30/145	20.7%	
Living with a partner												
Yes	339/6504	5.2%	0.004	559/6152	9.1%	0.01	731/5580	13.1%	0.28	901/4795	18.8%	0.11
No	40/480	8.3%		86/438	19.6%		57/379	15.0%		70/312	22.4%	
Unknown / missing	7/100	7.0%		12/92	13.0%		19/80	23.8%		15/59	25.4%	
Birth attendant***:												
Physician	221/4791	4.6%	<0.0001	418/4557	9.2%	0.55	516/4126	12.5%	0.05	572/3567	16.0%	0.30
Midwife or other professionnal	38/252	15.1%		22/212	10.4%		33/189	17.5%		29/151	19.2%	
Unknown / missing	127/2041	6.2%		187/1914	9.8%		258/1724	15.0%		385/1448	26.6%	
Vaccine provider (at 2 months):												
Public health clinics	277/5033	5.5%	0.68	468/4742	9.9%	0.02	595/4264	14.0%	0.02	610/3629	16.8%	<0.0001
Medical clinic/Hospital	105/1999	5.3%		153/1892	8.1%		204/1734	11.8%		367/1504	24.4%	
Unknown / missing	4/52	7.7%		6/48	12.5%		8/41	19.5%		9/33	27.3%	
Main vaccine provider (all vaccines):												
Public health clinics only										574/3473	16.5%	<0.0001
Medical clinic/Hospital or both settings										406/1669	24.3%	
Unknown / missing										6/24	25.0%	
Missed opportunities at the 2-month visit:												
Yes	48/217	22.1%	<0.0001	20/166	12.0%	<0.0001	27/146	18.5%	0.07	27/114	23.7%	0.21
No	338/6867	4.9%		607/6516	9.3%		780/5893	13.2%		959/5052	19.0%	
Missed opportunities at the 12-month visit:												
Yes										227/702	32.3%	<0.0001
No										759/4464	17.0%	

§ Analysis limited to children born in Quebec. Both cohorts included / † Correspond to the proportion of children who experienced new vaccine delays by each variable category / *Chi-square test / Unknown and missing xcluded.

^{††}Correspond to the difference between 7183 and the number of children with a dose not administered

^{**}For DTaP2 the 6682 represent 6698 children without vaccine delay for DTaP1 minus 16 children who had not received DTaP 2. For DTaP3 the 6039 represent 6055 children without vaccine delay for DTaP1 and DTaP2 minus 16 children who had not received DTaP 3. For MMR1 the 5166 represent 5232 children without vaccine delay for DTaP1, DTaP2 and DTaP3 minus 66 children who had not received MMR1.

^{***}These variables were not collected in 2006 and 2008.

Table 4.3: Proportion of incomplete vaccination status by 24 months of age attributable to new vaccine delays, 2006-2016 (N=3508)[§]

Vaccination visits	Incomplete vaccination status		Risk difference for incomplete vaccination status		Relative risk of incomplete Vaccination status	% of cases exposed	Attributable risk in the population
	With a new vaccine delay % (n/N)	Without a vaccine delay % (n/N)	Unadjusted	Adjusted* (95% CI)	Adjusted* (95% CI)		Adjusted (95% CI)**
DTaP at 2 months	46.4% (96/207)	11.1% (361/3250)	35.3%	27.7% (22.2%; 28.2%)	3.6 (2.95; 4.37)	21.0%	16.1% (8.4%; 23.7%)
DTaP at 4 months	24.3% (64/263)	9.8% (292/2982)	14.5%	13.8% (13.4%; 14.0%)	2.5 (1.91; 3.18)	18.0%	10.6% (1.4%; 19.3%)
DTaP at 6 months	19.6% (71/362)	8.3% (217/2616)	11.3%	10.5% (10.3%; 10.8%)	2.3 (1.81; 3.02)	24.7%	14% (3.9%; 23.5%)
Measles at 12 months	17.5% (99/567)	4.6% (94/2025)	12.8%	8.8% (8.5%; 9.0%)	2.9 (2.12; 3.85)	51.3%	31.8% (20.5%; 40.1%)

[§]Analysis restricted to the 2-year cohort and to children born in Quebec. Unvaccinated children: 51 at 2 months, 5 at 4 months, 4 at 6 months and 24 at 12 months.

CI=Confidence interval estimated using bootstrap with 1000 replications *Risk difference estimated with standardization using predicted probabilities calculated from Robust Poisson multivariable regression. Incomplete vaccination for common antigens only (ie. DTaP-VPI-Hib. MMR and Men-C-C vaccines). Risk difference and relative risk adjusted for survey year, mother's age with child is born, sex, mother's education, child's rank, daycare attendance, child's health condition, gestational age, family type, main vaccine provider, missed opportunities. Analysis restricted to children with no vaccine delays at previous dose. Mother's language, mother's country of origin and the birth attendant were excluded from this analysis as they were not collected in 2006 and 2008 (more than 10% of missing).

**Similar results were observed using the following formula: $ARP = \frac{PCE \cdot (RR - 1)}{RR}$ PCE= proportion of cases exposed (i.e. proportion of children with incomplete vaccination status with new vaccine delays)

Table 4.4: Factors significantly associated with new vaccine delays at 2-4-6 and 12 months of age, 2006-2016 (N=7183)[§]

Factors associated with vaccine delays [†]	DTaP1 at 2 months		DTaP2 at 4 months*		DTaP3 at 6 months**		Measles at 12 months***	
	Unadjusted RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	Unadjusted RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	Unadjusted RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	Unadjusted RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)
Year of survey:								
2006	1.86 (1.26 ; 2.74)	1.38 (0.91 ; 2.09)	1.44 (1.08 ; 1.93)	1.56 (1.15 ; 2.12)	1.55 (1.23 ; 1.96)	1.71 (1.35 ; 2.17)	2.17 (1.75 ; 2.69)	1.84 (1.45 ; 2.32)
2008	1.53 (1.06 ; 2.23)	1.20 (0.82 ; 1.75)	1.24 (0.94 ; 1.63)	1.29 (0.97 ; 1.71)	1.17 (0.93 ; 1.47)	1.24 (0.98 ; 1.56)	2.00 (1.64 ; 2.45)	1.74 (1.41 ; 2.15)
2010	1.82 (1.26 ; 2.61)	1.55 (1.08 ; 2.22)	1.48 (1.13 ; 1.93)	1.53 (1.17 ; 2.02)	1.33 (1.06 ; 1.66)	1.40 (1.12 ; 1.76)	1.60 (1.29 ; 1.98)	1.53 (1.23 ; 1.90)
2012	1.77 (1.24 ; 2.52)	1.57 (1.11 ; 2.24)	1.41 (1.09 ; 1.83)	1.38 (1.06 ; 1.81)	1.18 (0.94 ; 1.47)	1.20 (0.96 ; 1.51)	1.44 (1.16 ; 1.78)	1.39 (1.12 ; 1.73)
2014	1.22 (0.83 ; 1.79)	1.13 (0.78 ; 1.66)	1.18 (0.90 ; 1.55)	1.20 (0.91 ; 1.58)	1.02 (0.81 ; 1.28)	1.02 (0.81 ; 1.29)	1.09 (0.87 ; 1.36)	1.09 (0.87 ; 1.37)
2016 (<i>reference</i>)	1	1	1	1	1	1	1	1
Maternal level of education for each increase of one level	0.82 (0.74 ; 0.90)	0.90 (0.81 ; 0.99)	0.83 (0.77 ; 0.90)	0.86 (0.79 ; 0.92)				
Child's rank:								
≥ 2	1.72 (1.39 ; 2.12)	1.68 (1.36 ; 2.09)	1.63 (1.39 ; 1.91)	1.63 (1.39 ; 1.92)	1.45 (1.27 ; 1.66)	1.47 (1.28 ; 1.68)	1.15 (1.03 ; 1.30)	1.16 (1.03 ; 1.30)
First (<i>reference</i>)	1	1		1		1		1
Gestational age at birth								
<37 weeks							1.30 (1.58 ; 1.07)	1.26 (1.04 ; 1.53)
≥ 37 weeks (<i>reference</i>)							1	1
Daycare attendance:								
No	1.81 (1.48 ; 2.22)	1.48 (1.20 ; 1.84)						
Yes (<i>reference</i>)	1	1						
Living with a partner:								
No	1.60 (1.17 ; 2.19)	1.48 (1.07 ; 2.05)						
Yes (<i>reference</i>)	1	1						
Vaccine provider (2-months):								
Medical clinic or Hospital			0.82 (0.69 ; 0.98)	0.80 (0.67 ; 0.96)	0.84 (0.73 ; 0.98)	0.79 (0.68 ; 0.92)		
Public health clinics (<i>reference</i>)			1	1	1	1		
Main vaccine provider (all vaccines):								

Medical clinic/ Hospital or both settings			1.47 (1.32 ; 1.65)	1.22 (1.08 ; 1.39)
Public health clinics only (reference)			1	1
Missed opportunities at the 2-month visit:				
Yes	4.49 (3.43 ; 5.89)	4.28 (3.18 ; 5.77)		
No (reference)	1	1		
Missed opportunities at the 12-month visit:				
Yes			1.90 (1.68 ; 2.16)	1.47 (1.26 ; 1.71)
No (reference)			1	1

§ Both cohorts were included in this analysis. Analysis limited to children born in Quebec. Multivariable analysis exclude children unvaccinated since birth (n=43 for 1-year cohort and n=42 for 2-year cohort).

† Factors selected with robust Poisson multivariable regression with backward selection. Mother's language, mother's country of origin and the birth attendant were excluded from this analysis as they were not collected in 2006 and 2008 (more than 10% of missing). For each visit, results are presented only for covariates significant in the models.

*Restricted to children without vaccine delay at 2 month vaccines / ** Restricted to children without vaccine delay at 2 and 4 month vaccines / ***Restricted to children without vaccine delay at 2, 4 and 6 month vaccines.

RR=relative risk/ CI= confidence interval.

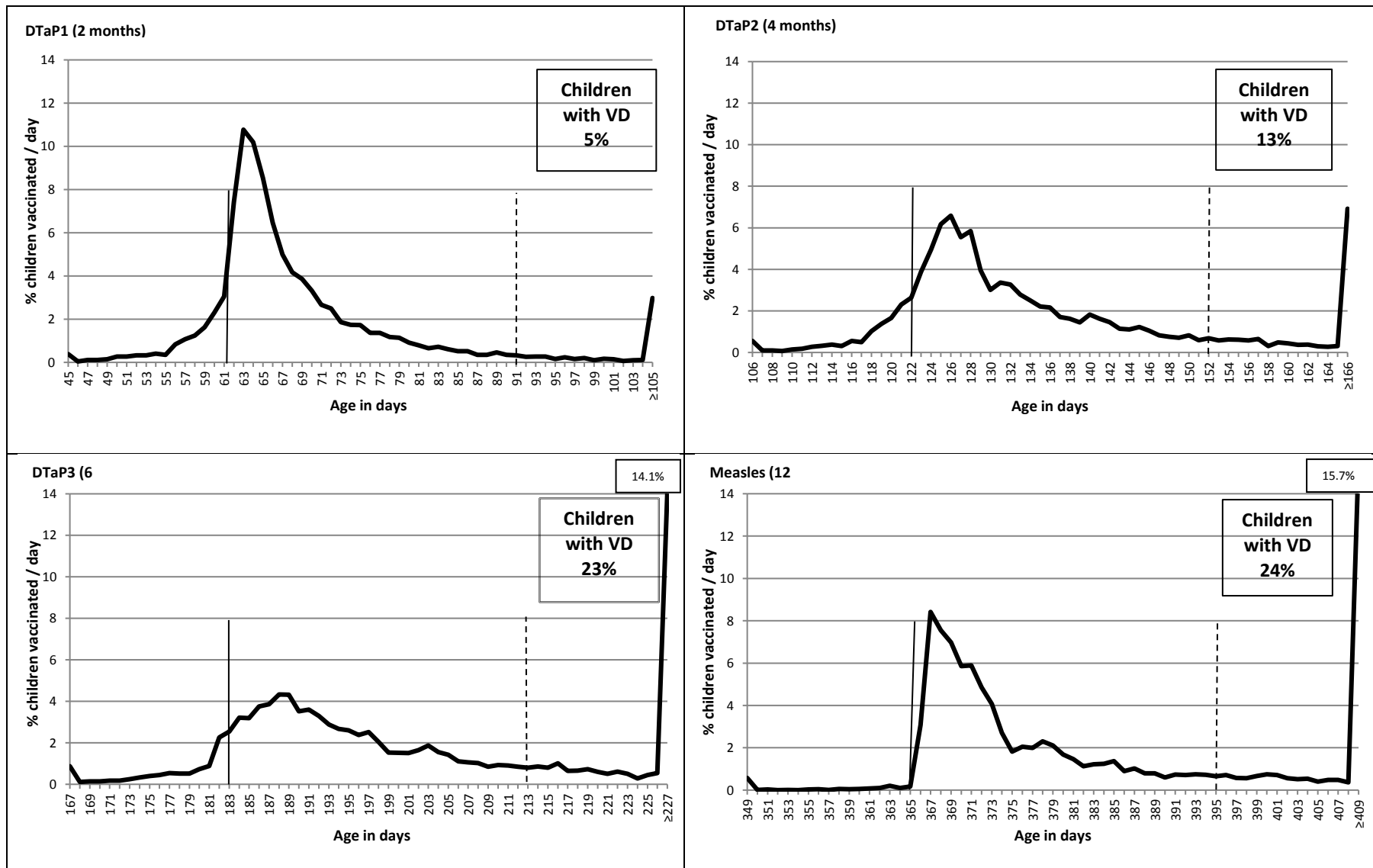


Figure 4.1: Proportion of children vaccinated according to age in days at 2-4-6 and 12 months, 2006-2016* *Both cohorts included. The vertical reference lines indicate recommended age at vaccination for each visit and dotted lines indicate age when a dose becomes delayed.

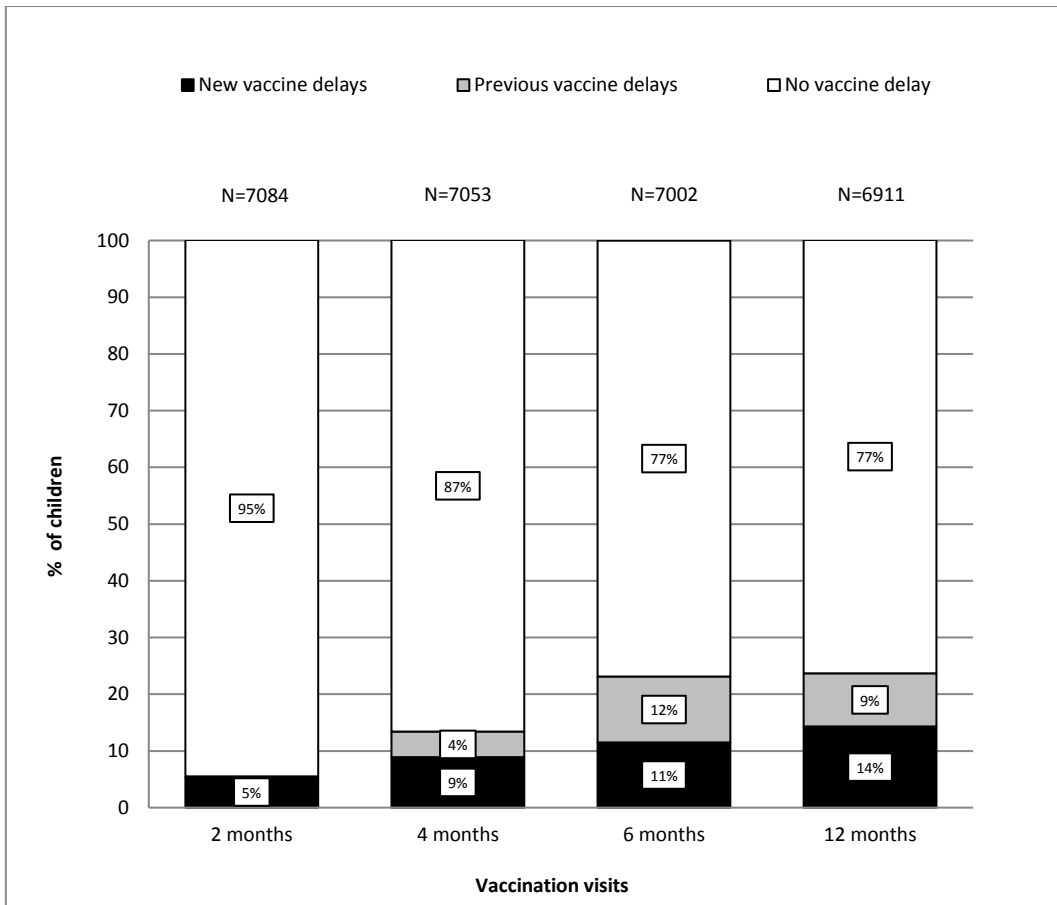


Figure 4.2: Proportion of children with and without vaccine delays at 2-4-6 and 12 month visits, 2006-2016*

*Both cohorts included. DTaP1 is recommended at 2 months, DTaP2 at 4 months, DTaP3 at 6 months and the first measles-containing vaccine at 12 months.

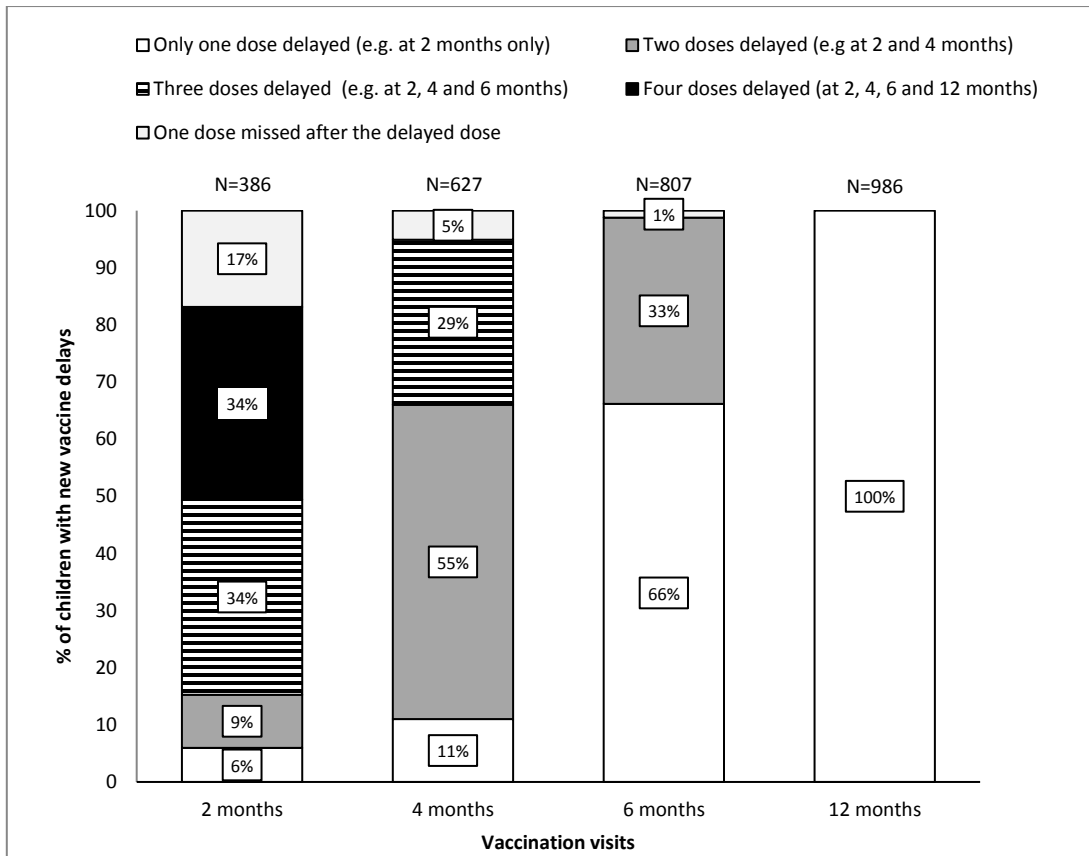


Figure 4.3: Distribution of total vaccine delays by visit with first (new) vaccine delay, 2006-2016*

*Both cohorts included. DTaP1 was recommended at 2 months, DTaP2 at 4 months, DTaP3 at 6 months and the first measles-containing vaccine at 12 months. Categories of vaccine delays were mutually exclusive. The maximum number of delayed doses was 4 for a first (new) delay at 2 months, 3 at 4 months, 2 at 6 months and 1 at 12 months.

Additional file 4.1 Characteristics of children participants, 1-year and 2-year cohorts, 2006-2016 (n=7183)§

	n	%
Characteristics		
Year of survey		
2006	791	11.0
2008	1231	17.1
2010	1172	16.3
2012	1418	19.7
2014	1334	18.6
2016	1237	17.2
Cohort		
1-year cohort	3675	51.2
2-year cohort	3508	48.8
Sex		
Female	3497	48.7
Male	3686	51.3
Mother's age at child birth		
< 20 years	72	1.0
20-29 years	3157	44.0
30-39 years	3758	51.9
> 40 years	202	2.8
unknown/missing	24	0.3
Mother's language*		
French	5027	70.0
English	393	5.5
Others	946	13.3
unknown/missing	817	11.4
Mother's origin*		
Canada	4138	57.6
Others	997	13.9
unknown/missing	2048	28.5
Mother's level of education		
< secondary school	497	6.9
Completed Secondary school	1577	22.0
Completed College school	2106	29.3
Completed University school	2956	41.2
unknown/missing	47	0.7
Child's rank		
First	3146	43.8
≥ 2	3956	55.1
unknown/missing	81	1.1

Daycare attendance		
Yes	5525	76.9
No	1618	22.5
unknown/missing	40	0.6
Child with a health condition		
No	6733	93.7
Yes	400	5.6
unknown/missing	50	0.7
Gestational age at birth		
< 37 weeks	513	7.1
≥ 37 weeks	6424	89.4
unknown/missing	246	3.4
Living with a partner		
Yes	6598	91.9
No	484	6.7
unknown/missing	101	1.4
Birth attendant*		
Doctor	4831	67.3
Midwife/Others	291	4.1
unknown/missing	2061	28.7
Main vaccine provider		
Public health clinics only	4805	66.7
Hospital/medical clinic only or both	2246	31.3
unknown/missing	132	1.8
Missed opportunities at the 2-month visit		
No	6879	95.8
Yes	219	3.1
Unvaccinated	85	1.2
Missed opportunities at the 12-month visit		
No	6033	84.0
Yes	1065	14.8
Unvaccinated	85	1.2
Delayed 2-month vaccines (delay ≥ 30 days)		
No	6698	93.2
Yes	386	5.4
Unvaccinated or first DTaP unreceived	99	1.4
Delayed 4-month vaccines (delay ≥ 30 days)		
No	6112	85.1
Yes	941	13.1
Unvaccinated or second DTaP unreceived	130	1.8
Delayed 6-month vaccines (delay ≥ 30 days)		

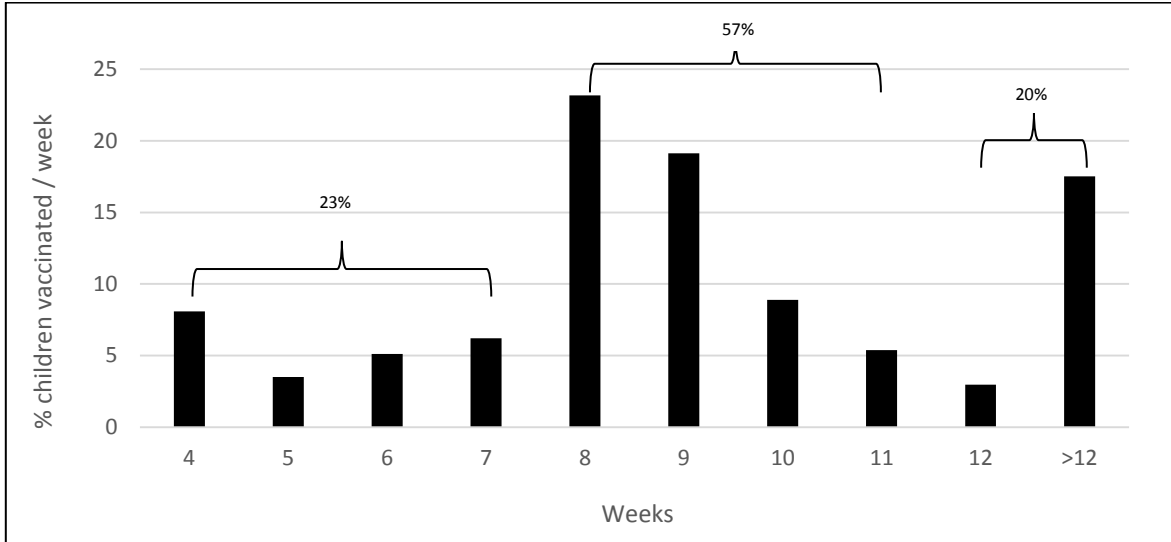
No	5385	75,0
Yes	1617	22.5
Unvaccinated or third DTaP unreceived	181	2.5
<hr/>		
Delayed 12-month vaccines (delay \geq 30 days)		
No	5277	74,5
Yes	1634	22.7
Unvaccinated or first measles-containing vaccine unreceived	272	3,8
<hr/>		

[§] Analysis limited to children born in Quebec.

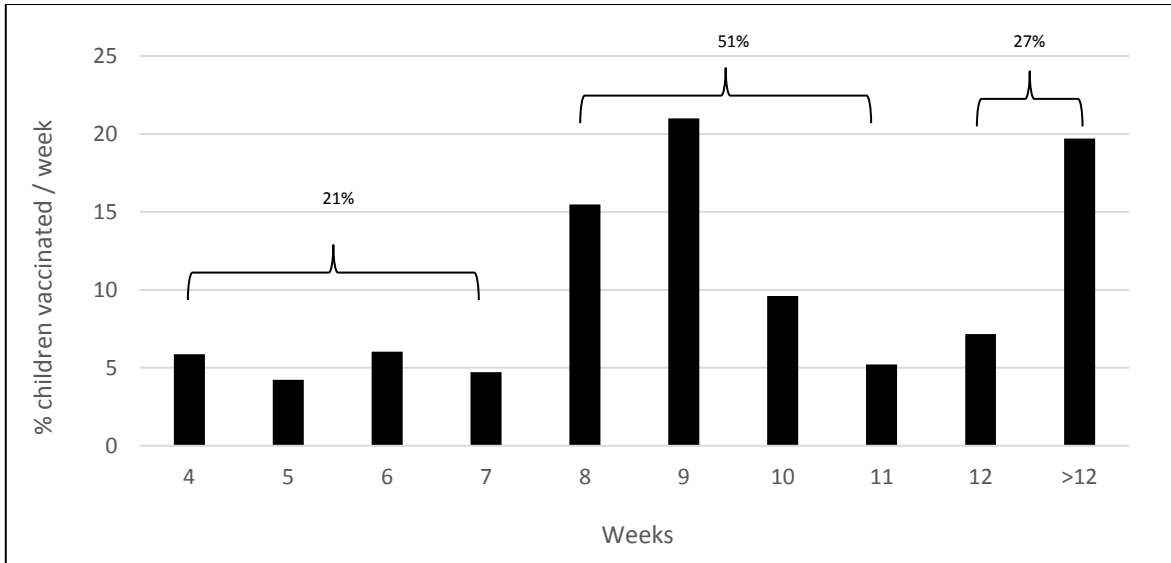
* These variables were not collected in 2006 and 2008.

Additional file 4.2: Intervals following the next vaccine dose for children with new vaccine delays at the DTaP1 and DTaP2.

Intervals between the administration of DTaP1 (2 months) and DTaP2 (4 months) among children with vaccine delays at the DTaP1 who received the DTaP2 (n=371)



Intervals between the administration of DTaP2 (4 months) and DTaP3 (6 months), among children with new vaccine delays at the DTaP2 who received the DTaP3 (n=614)



Additional file 4.3: New vaccine delays at 2, 4, 6 and 12 months by vaccine provider and survey year, 1-year and 2-year cohorts, 2006-2016§.

	Survey year	Public health clinic only			Medical clinic/hospital or both settings		
		Frequency	%	P value*	Frequency	%	P value*
Vaccine delays DTaP1							
(2 months)	2006	42/464	9.1%	< 0.0001	10/311	3.2%	0.002
Unknown/missing n=52**	2008	56/762	7.4%		11/439	2.5%	
	2010	48/804	6.0%		27/349	7.7%	
	2012	58/994	5.8%		29/385	7.5%	
	2014	38/1029	3.7%		19/284	6.7%	
	2016	35/980	3.6%		9/231	3.9%	
New vaccine delays DTaP 2							
(4 months)	2006	58/422	13.7%	0.0001	19/301	6.3%	0.69
Unknown/missing n=48**	2008	66/706	9.4%		37/428	8.6%	
	2010	90/753	12.0%		27/322	8.4%	
	2012	102/929	11%		30/356	8.4%	
	2014	91/989	9.2%		18/263	6.8%	
	2016	61/943	6.5%		22/222	9.9%	
New vaccine delays DTaP3							
(6 months)	2006	74/364	20.3%	0.0002	41/281	14.6%	0.62
Unknown/missing n=41**	2008	91/640	14.2%		46/390	11.8%	
	2010	109/662	16.5%		34/295	11.5%	
	2012	116/825	14.1%		37/324	11.4%	
	2014	108/894	12.1%		23/244	9.4%	
	2016	97/879	11.0%		23/200	11.5%	
New vaccine delays measles							
(12 months)	2006	85/274	31.0%	<0.0001	61/252	24.2%	0.008
Unknown/missing n=24**	2008	123/516	23.8%		105/368	28.5%	
	2010	78/514	15.2%		86/287	30.0%	
	2012	116/661	17.6%		65/321	20.3%	
	2014	87/748	11.6%		52/252	20.6%	

2016

85/760

11.2%

37/189

19.6%

§ Analysis limited to children born in Quebec (Canada). Both cohorts included. For 99 children, DTaP1 was not administered, 130 for DTaP2, 181 for DTaP3 and 272 for MMR1.

*Chi-square test. ** Vaccine providers unknown/missing.

Chapitre 5: Children vaccination coverage surveys: impact of multiple source of information and multiple contacts.

Enquêtes de couverture vaccinale chez les enfants: impact de l'utilisation de plusieurs sources d'information sur la vaccination et de réaliser plusieurs contacts auprès des répondants potentiels.

Marilou Kiely^{1-2*}, Nicole Boulianne¹, Denis Talbot²⁻³, Manale Ouakki¹, Maryse Guay⁴⁻⁵, Monique Landry⁶, Chantal Sauvageau¹⁻²⁻³, Gaston De Serres¹⁻²⁻³.

1. Institut national de santé publique du Québec, Québec, Canada
2. Department of social and preventive medicine, Laval University, Québec, Canada
3. CHU de Québec-Université Laval, Québec, Canada
4. Department of Community Health sciences, Sherbrooke University, Québec, Canada
5. Centre intégré de santé et des services sociaux de la Montérégie-Centre.
6. Ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec, Canada

L'article sera soumis à la revue « Canadian medical association journal » en mai 2019

5.1 Résumé

Depuis 2006, des enquêtes sont réalisées à tous les deux ans afin d'estimer la couverture vaccinale des enfants pour les vaccins prévus avant 24 mois. Les données de 3508 enfants de deux ans issues des enquêtes de 2006 à 2016 ont été utilisées afin d'évaluer les méthodes d'enquête. Les résultats de cette étude suggéraient que la couverture vaccinale estimée exclusivement avec les données du carnet augmentait de 5,5 % à 23,7 % après la validation, selon l'année de l'enquête. La couverture vaccinale à 24 mois était de 80,5 % parmi les répondants du contact 1, 76,5 % parmi ceux du contact 2, 72,7 % parmi ceux du contact 3 et 84,5 % parmi ceux du contact 4. La couverture vaccinale parmi les enfants des parents ayant répondu après le 1^{er} contact était seulement de 2,1 % supérieure à celles estimée pour l'ensemble des répondants. La réalisation de plusieurs contacts auprès des parents a permis d'augmenter le taux de réponse de l'étude, mais a eu peu d'impact sur la validité des estimés.

5.2 Abstract

Background:

Monitoring vaccination coverage is an essential component of vaccination program evaluation. In Québec (Canada), children vaccination coverage surveys are conducted every two years since 2006. The objectives of this study were to evaluate the impact of supplementing data based on vaccination booklets with data from vaccine providers, on the final estimated vaccination coverage and to compare vaccination coverage between respondents to each survey contact attempt.

Methods:

Data from six cross-sectional surveys were used, which included 3508 children aged 2 years. Parents were invited to transcribe the information available in their child's vaccination booklet on the questionnaire received by mail. The survey included a maximum of 4 contact attempts to obtain a response. Data were completed among vaccine providers identified by parents. The main outcome was a complete vaccination status by 24 months of age.

Results:

The addition of data from vaccine providers to those present in vaccination booklets increased the proportion of children fully vaccinated from 5.5% to 23.7% depending on the survey year. The proportion of children fully vaccinated by 24 months of age estimated among respondents to contact 1 was only 2.1% higher than the estimates among all respondents.

Conclusions:

Without validation among vaccine providers for children with missing doses according to vaccination booklets, results underestimated vaccination coverage in the target population. Conducting multiple contact attempts increased the response rate but had limited impact on the validity of estimates. It would be useful in future surveys to present the coverage obtain from respondents to each contact attempt.

Keywords:

Vaccination coverage surveys, vaccination booklets, vaccine providers, bias.

5.3 Introduction

Monitoring vaccination coverage (VC) is an essential component of immunization program evaluation. Childhood VC surveys of a subset of the population are one of the various methods used to estimate VC. The methods to estimate VC vary between surveys conducted in the U.S., Canada and Québec (the second largest province in Canada (Additional file 5.1)). The National Immunization Survey (NIS) is conducted every year in the U.S.(137). It sends a notification letter by mail to parents of children aged 19 to 35 months 2 weeks before conducting a phone interview. During the interview, parents who consent to participate in the survey are asked to identify their child's vaccine provider(s). The vaccine provider(s) are then contacted by mail and requested to send the child's entire vaccination history. The response rate for the 2016 NIS survey was 33.9%(64). Among age-eligible children with completed household interview (n=27,455), 62.5% of parents gave a verbal consent to contact vaccination providers and after the response from providers, 54.6% of respondents (n=14,988) were used for the VC estimates(23). In Canada, the Childhood National Immunization Coverage Survey (CNICS) is conducted among 2-year-old children every two years. A notification letter is sent to parents informing them about a coming phone interview and asking them to locate and retrieve the child's vaccination booklet (VB). Vaccination status is first assessed from VB data during the phone interview and, since 2009, is compared with the information from the child's vaccine provider(s), if parents had returned a signed consent form(22). For the 2013 survey, 63.5% of the initial sample responded to the phone call, 90% of respondents gave a verbal consent to contact vaccine providers during the phone interview but only 45% of them returned a signed consent form. Response from vaccine provider(s) was received for approximately one third of the overall respondents.

In Québec, VC surveys are conducted every two years since 2006 among a sample of 2-year-old children randomly selected from the universal medicare database. Multiple mail and phone contacts are made to reach eligible individuals and the response rate is >60%. The primary source of vaccination information is the child's VB but it is supplemented by data from vaccine providers when the vaccination status is incomplete, when data is missing, or when there is an obvious error with data(14,82). Parental signed consent and vaccine providers' response is obtained for >90% of respondents.

VC surveys may suffer from many sources of error and bias(18). Random sampling error, resulting in a subset that is non-representative of the source population, may happen whenever one uses a randomly selected subset. A selection bias may occur if the vaccination status differs between respondents and non-respondents; high response rates are usually considered essential to minimize this bias(16,18). To increase the response rate and the precision of estimates, surveys often use multiple attempts to reach non-respondents(19). Information bias occurs when the information collected is not accurate and the use of multiple sources of information is necessary to reduce information bias for the vaccination history(14–16). VB, vaccine provider records and immunization

registries are often the primary sources of data(22,53,64,138). Most published studies report a high positive predictive value (ranging from 92%-93%) for VB data compared to those from vaccine providers but a low negative predictive value (ranging from 32%-49%)(14,15). There are legitimate concerns regarding potential differences in VC between respondents and non-respondents. While a greater response rate may diminish the risk of selection bias this relationship is not clearly documented(18). Albeit imperfect, a method to assess this bias is to compare the outcome in early responders and in those who required more efforts to obtain their response(84,93). We were aware of only one study who compared vaccination coverage in early and late respondents that showed that conducting follow-up visits had no impact on the outcome estimated(16).

Using VC surveys realised in Québec from 2006 to 2016, the objectives of this study were to evaluate the impact of supplementing data based on VB with data from vaccine providers on the final estimated VC and to compare the proportion of children fully vaccinated in participants who responded at early or late survey contacts.

5.4 Methods

Setting and Survey

Data from six cross-sectional postal surveys conducted in 2006, 2008, 2010, 2012, 2014 and 2016 were analyzed. Each survey included children aged 24 to 26 months at the time of the survey. Children were randomly selected from the Québec universal public health insurance registration database. Each survey invited parents of approximately 1000 children (only 600 for 2006), a number considered sufficient to obtain a precision of $\pm 3\%$ in the VC assuming a 65% response rate(98).

The method of the survey was inspired from the tailored design method proposed by Dillman & al., (2000 & 2014)(18,21) which includes various strategies to increase the perceived benefits of participation and decrease the perceived costs of participation, based on the social exchange theory. Survey includes a maximum of 4 contact attempts (Figure 5.1). For contact 1, parents are sent by mail a questionnaire (questionnaire 1) which reproduces the lay-out of the pages of the VB and, since 2012, a small financial incentive (\$5 CAD). Parents are requested to sign a written consent and to transcribe from the VB on the questionnaire, the names of vaccines and the date of each dose administered to their child. The questionnaire also includes questions regarding the child's and the parents' characteristics. Parents are additionally requested to identify the child's vaccine provider(s) and to sign a consent form allowing the research team to contact these providers. As part of contact 1, a reminder postal card is sent to those who have not yet responded about 1-2 weeks later (reminder postal card). For contact 2, the same questionnaire is sent to non-respondents about 3-4 weeks after the first contact (questionnaire 2). In absence of response, contact 3 is a phone call to parents two weeks after contact 2. A

contact 4 has been added since the 2012 survey and parents with unknown phone number or not reached in contact 3 are sent again by mail the same questionnaire (questionnaire 3). Another small financial incentive (\$5 CAD) has been added since 2016.

For children who have not received all recommended doses according to their VB, those with invalid data (e.g. minimum intervals between doses not respected) or those without VB, vaccine providers identified by parents are contacted and requested to provide information on all vaccine doses received by the child. Other children who had received all recommended doses according to their VB are considered fully vaccinated and no further validation is made. Only written doses with dates of administration were considered administered.

Outcome

The vaccination status by 24 months of age was categorized as fully vaccinated or incompletely vaccinated. The later included children completely unvaccinated (no dose received). To be fully vaccinated, a child needed to have received all vaccines and doses recommended in the childhood schedule. Given the changes in the Québec's vaccination schedule between 2006 and 2016, the definition of fully vaccinated differed between surveys (Additional file 5.2). The final vaccination status combined the data extracted by parents from VB and those from vaccine providers.

Statistical analysis

Respondents were stratified according to which contact attempts they responded using the time periods allowed for each contact and the dates the questionnaires were received by the research team. The final vaccination status was used for the comparison of vaccination coverage between survey contact attempts.

Proportions were compared with a Chi-square test. VC with all recommended vaccines and doses was calculated dividing the number of children with a fully vaccinated status by the total number of respondents and their 95% confidence intervals (95%CI) were estimated with an exact method. In addition, VC by specific antigens has been estimated.

Each survey was approved by the Ethics Board Committee of the CHU de Québec-Université Laval Hospital. Access to the Québec universal public health insurance registration database was authorized by the Québec Access to Information Commission.

5.5 Results

From 2006 to 2016, questionnaires were completed for 3682 2-year-old children with participation rates varying between 60.4% and 71.7%. Only children born in Québec (n=3508, 95.3%) were included in this analysis as they have been exposed to the same vaccination schedule since birth. More than 80% of children were attending daycare centers at the time of their response and 66% had been vaccinated in public health clinics (Additional file 5.3). The majority of mothers spoke French (70.6%) and 51.2% were aged between 30-39 years at childbirth. Among respondents, only 42 (1.2%) children were completely unvaccinated.

The signed authorization to collect/validate the vaccination information from vaccine providers was obtained from 90.0% (3157/3508) of respondents. Validation from vaccine providers was required for 33.1% of respondents and was done for 93%. For the remaining 7%, validation could not be realised, mostly because parents did not consent.

Proportion of fully vaccinated children with VB data only or supplemented by data from vaccine providers

The proportion of children fully vaccinated by 24 months of age based on VB data only or when supplemented by data from vaccine providers differed by survey year, mother's age at childbirth and child's rank in the family (Table 5.1). Overall, 62.9% of children were considered fully vaccinated by 24 months of age according to the information based on VB alone, compared to 78.7% after adding data from vaccine providers. This increase varied from 5.5% in 2006 to 23.7% in 2014 (Figure 5.2, 95%CI in additional file 5.4).

Comparison of the proportion of children fully vaccinated by 24 months between respondents to various survey contact attempts

As the 2006 survey had incomplete information about the exact dates questionnaires were received, the comparison of VC between respondents to the different contact attempts was restricted to data from 2008 to 2016 (n=3127/3508 (89.1%)). Among all respondents who completed the questionnaire, 62.4% did so in response to contact 1 (response rate among all invited children=40.8%), 14.7% to contact 2 (response rate=9.6%), 20.9% to contact 3 (response rate=13.6%), 1.9% to contact 4 (response rate=1.2%) (Table 5.2 and Figure 5.3A). The percentage of respondents to contact 1 was higher for mothers with higher level of education, older at childbirth, born in Canada and living with a partner in comparison with respondents to later contacts (Table 5.2). The proportion of children completely unvaccinated was $\pm 1.3\%$ and was similar between respondent to each contact. Overall, the proportion fully vaccinated by 24 months of age was 80.5% (CI:78.7;82.3) among respondents to contact 1, 76.5% (CI:72.3;80.3) among respondents to contact 2, 72.7% (CI:69.1;76.1) among respondents to contact 3 and 84.5% (CI:72.6;92.7) among respondents to contact 4 (Figure 5.3B). Compared to respondents to contact 1, those who responded to contact 3 had a significantly lower proportion who were

fully vaccinated by 24 months of age (80.5%-72.7%=7.8%) essentially due to a lower proportion who had received vaccines scheduled at 18 months (i.e. DTaP4 and MMR2) as other vaccines were received in a similar proportion (Figure 5.3C). From 2008 to 2016, the proportion fully vaccinated by 24 months of age among respondents to contact 1 was only 2.1% higher than VC among all respondents (contacts 1+2+3+4) (80.5%, CI:78.7;82.3 vs 78.4%, CI:78.1;81.4) (Figure 5.3D). This difference was of 5.5% for the 2010 survey but lower than 3% for other surveys.

5.6 Discussion

This study showed that the addition of vaccine provider data to those collected in VB increased the proportion of children fully vaccinated by 24 months of age by 5.5% to 23.7% depending on the survey year. The increase was higher in more recent surveys for which the recommended schedule included a greater number of vaccines and doses than previously. Although the proportion fully vaccinated was significantly 7.8% higher in children whose parents responded to the first rather than the third contact, it was only 2.1% higher when comparing respondents to contact 1 and all respondents.

VB, vaccine providers or immunization registries are the usual sources of information for VC studies. VC is generally lower when based only on VB compared to exclusive provider-based data or based on both sources. In a systematic review, VC estimated from VB data only was 13% lower (median) compared to that based on provider data only(14). The presence of immunization data in VB is reliable but not their absence(14,15,80). Fully vaccinated status based on VB has a high positive predictive value (ranging from 92%-93%) when compared to vaccine provider data as the “gold standard”. However, the negative predictive value of VB is low (ranging from 32%-49%). To evaluate the completeness of medical records, Luman & *al.*,(2009) calculated the proportion of children fully vaccinated based either on VB or medical records(15). Compared to the combination of both sources, results based on medical records alone underestimated the vaccination coverage by only 1-2%. In contrast to surveys that have only a sample of the target population, VC based on population-based immunization registries include all individuals and the challenge lies in the accuracy and completeness of registry data(138). In VC studies conducted in Flanders where vaccination history was first collected from VB during a home visit and then compared to data from the immunization registry and finally completed by vaccine providers for missing or invalid data, 91% of vaccination data were present in the VB, an additional 8% came only from the immunization registry and only 1% came exclusively from vaccine providers(82). As each source has strengths and limitations, utilizing data found in all of these sources generally increases the validity of results albeit at a greater cost.

In the current study, without data from vaccination providers, the proportion fully vaccinated by 24 months of age would have been underestimated by an average of 15%. Given the high positive predictive value of VB, in surveys where data is first collected in VB and then from vaccine providers, obtaining data from vaccine providers for a high proportion of children with incomplete or missing data in VB is much more important than request provider data for all respondents as most of which are fully vaccinated according to their VB. As an example, the VC results among the 2-year-old children living in Québec was substantially lower in the 2013 Canadian survey (CNICS) compared with the same birth cohort investigated in the Québec 2014 survey described in the current article (e.g. a 11% difference for DCaT 4 doses and PCV 3 doses and a 6% difference for one dose of measles vaccine)(22). These results are likely explained by differences in the completeness of vaccination status ascertainment between the two studies. In the CNICS, data were sought from vaccine providers of all respondents and obtained only for 33% whereas our study got vaccine provider response for 96% of our respondents with incomplete or missing data in their VB (representing 32% of all respondents). Despite similar initial response rates for both studies, these divergent VC results underscore that even if a high response rate reduces the likelihood of selection bias, it is not by itself a good indicator of the survey quality and avoiding information bias is also critical(18,20,90,139). To minimize this kind of bias, the NIS in the U.S. reports VC only based on vaccine provider data. These data are available for about half (54.6% in 2016) of age-eligible children whose parents had completed the interview who themselves represented a proportion of all eligible households. To reduce the possibility of bias associated with the exclusion of 45.4% of respondents, NIS uses survey weights to adjust for differences between characteristics of children with complete data from vaccine providers and those with missing data; characteristics that have been associated with a greater likelihood of being fully vaccinated(137).

The optimal balance between accurate information and representativeness of respondents requires the evaluation of the validity of the chosen strategy based on empirical data. In the current study, the comparison of VC between respondents to each survey contact attempts provides interesting insights. From 2008-2016, the VC estimates from respondents to contact 1 ($\pm 40\%$ of all invited children) was only marginally different to our final estimate based on a response rate $>60\%$. This is similar to findings from a VC study conducted in U.S.(16) and two other studies measuring outcomes unrelated to immunization which observed that estimates among early and late respondents were similar(84,85). On this basis, the current study would have theoretically obtained similar results if the same number of respondents had been obtained by inviting more children to participate to the first contact without additional contact attempts. This strategy can be justified in the context of the demonstration of its validity based on empirical data collected over several surveys but may be inappropriate otherwise. Even with multiple contacts and a good response rate, when a substantial proportion of eligible children answered to none of these contacts, one cannot rule out a selection bias in particular for completely

unvaccinated children who constitute a group of great concern with regards to disease control. While their proportion (1.3%) was similar between respondents to each contact, it would be underestimated if their parents had refused more frequently to participate than those from vaccinated children.

This study has some limitations. Children fully vaccinated based on VB were considered as such without further validation. This may have overestimated the VC but this overestimation would probably be small given the high specificity of VB compared with vaccine providers(13–15). The percentage of false positives based on VB could not be computed, but was expected to be low, as parents were invited to transcribe the information available in the child's VB and, with voluntary immunization and no school requirements, parents had little/no reason to report vaccines not received. There may have been a slight underestimation of the VC as there was no data from vaccine providers for 7% of the children who had an incomplete vaccination status. With no data about non-respondents, we cannot rule out a selection bias. Finally, the generalizability of our findings on the similar coverage in early compared to late respondents is unclear given the paucity of studies on this issue.

5.7 Conclusion :

In this study, adding vaccine provider data to those from VB substantially increased the proportion of fully vaccinated children. In contrast, this proportion was only minimally different between early and late respondents and while multiple contacts increased the response rate, they had limited impact on the validity of estimates. To better evaluate the benefits of multiple contacts, it would be useful for future similar vaccination surveys to present the coverage obtained from respondents to each contact.

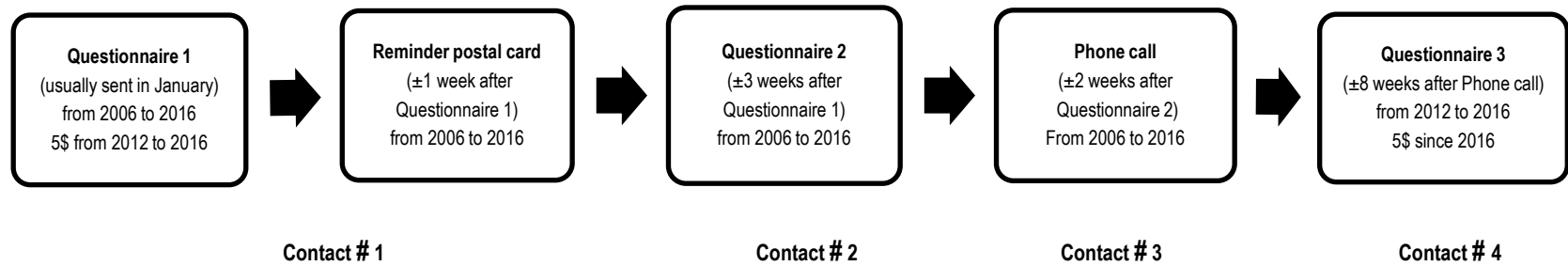


Figure 5.1: Survey contacts included in the Quebec's vaccination coverage surveys from 2006 through 2016

Table 5.1: Characteristics of children fully vaccinated by 24 months of age according to the source of vaccination data used to reach a complete vaccination status, 2006-2016 (n=3508)*

	N	Fully vaccinated	With VB only	Data from vaccine providers		p value†	
		n=2760	n=2208	n	%		
Characteristics							
<i>Year of the survey</i>							
2006	381	314	293	93.3	21	6.7	≤ 0.0001
2008	605	476	419	88.0	57	12.0	
2010	570	462	361	78.1	101	21.9	
2012	689	553	466	84.3	87	15.7	
2014	638	461	310	67.2	151	32.8	
2016	625	494	359	72.7	135	27.3	
Sex							
Female	1730	1376	1096	79.7	280	20.3	0.65
Male	1778	1384	1112	80.3	272	19.7	
<i>Mother's age at child birth</i>							
< 20 years	30	24	15	62.5	9	37.5	0.01
20-29 years	1564	1216	961	79.0	255	21.0	
30-39 years	1796	1434	1154	80.5	280	19.5	
≥ 40 years	105	76	69	90.8	7	9.2	
Unknown / missing	13	10	9	90.0	1	10.0	
<i>Mother's language**</i>							
French	2475	1942	1533	78.9	409	21.1	0.13
English	198	147	116	78.9	31	21.1	
Others	442	348	258	74.1	90	25.9	
Unknown / missing	393	323	301	93.2	22	6.8	
<i>Mother's origin**</i>							
Canada	2030	1590	1212	76.2	378	23.8	0.51
Other	478	370	276	74.6	94	25.4	
Unknown / missing	1000	800	720	90.0	80	10.0	
<i>Mother's level of education</i>							
< secondary school	231	168	133	79.2	35	20.8	0.79
Completed secondary	753	594	481	81.0	113	19.0	
Completed college	1042	800	631	78.9	169	21.1	
Completed university	1456	1179	945	80.2	234	19.8	
Unknown / missing	26	19	18	94.7	1	5.3	
<i>Child's rank in the family</i>							
First	1561	1320	1078	81.7	242	18.3	0.04
≥ 2	1899	1404	1102	78.5	302	21.5	

Unknown / missing	48	36	28	77.8	8	22.2	
<i>Daycare attendance</i>							
Yes	2814	2249	1797	79.9	452	20.1	0.95
No	671	496	397	80.0	99	20.0	
Unknown / missing	23	15	14	93.3	1	6.7	
<i>Child with chronic health condition</i>							
No	3246	2577	2053	79.7	524	20.3	0.35
Yes	231	163	137	84.0	26	16.0	
Unknown / missing	31	20	18	90.0	2	10.0	
<i>Gestational age at birth</i>							
< 37 weeks	259	208	166	79.8	42	20.2	0.91
≥ 37 weeks	3129	2467	1977	80.1	490	19.9	
Unknown / missing	120	85	65	76.5	20	23.5	
<i>Living with a partner</i>							
Yes	3202	2532	2026	80.0	506	20.0	0.46
No	251	189	147	77.8	42	22.2	
Unknown / missing	55	39	35	89.7	4	10.3	
<i>Birth attendant**</i>							
Doctor	2351	1869	1424	76.2	445	23.8	0.26
Midwife and others	144	86	61	70.9	25	29.1	
Unknown / missing	1013	805	723	89.8	82	10.2	
<i>Main vaccine provider</i>							
Public health clinics only	2306	1886	1519	80.5	367	19.5	0.25
Hospital/ medical clinic only or both	1133	861	677	78.6	184	21.4	
Unknown / missing	69	13	12	92.3	1	7.7	

* The table includes some characteristics of parents.

† Chi-square test / Unknown and missing excluded.

**These variables were not collected in 2006 and/or 2008.

VB: vaccination booklets

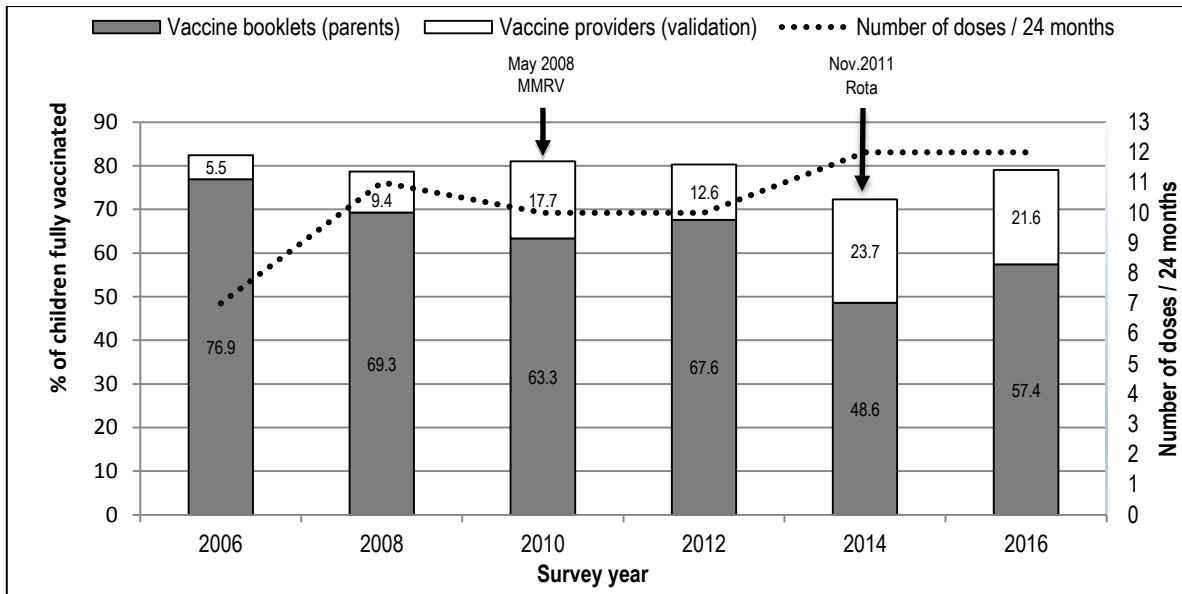


Figure 5.2: Proportion of children fully vaccinated by 24 months of age with vaccine booklets only and with the addition of data from vaccine providers, by survey years, 2006-2016 / See additional file 2 for vaccines recommended by survey year. MMRV= combined measles, mumps, rubella and varicella vaccine. Rota= rotavirus vaccine.

Table 5.2: Characteristics according with survey contacts, 2008-2016 (n=3127) 3

	Contact # 1		Contact # 2		Contact #3		Contact # 4		Missing [§]	P value [†]	
	N	n	%	n	%	n	%	n	%		n (%)
Total	3127	1952	62.4	459	14.7	652	20.9	58	1.9	6 (0.2)	
Characteristics											
<i>Year of the survey</i>											
2008	605	353	58.4	99	16.4	153	25.3	.	.		<0.0001
2010	570	306	53.7	74	13.0	190	33.3	.	.		
2012	689	499	72.4	67	9.7	112	16.3	5	0.7	6 (0.8)	
2014	638	415	65.1	102	16.0	105	16.5	16	2.5		
2016	625	379	60.6	117	18.7	92	14.7	37	5.9		
<i>Sex</i>											
Female	1534	959	62.5	227	14.8	317	20.7	27	1.8	4 (0.3)	0.97
Male	1593	993	62.3	232	14.6	335	21.0	31	2.0	2 (0.1)	
<i>Mother's age at child birth</i>											
<20 years	28	12	42.9	7	25.0	6	21.4	3	10.7		0.0006
20-29 years	1430	883	61.8	212	14.8	303	21.2	28	2.0	4 (0.3)	
30-39 years	1574	1004	63.8	219	13.9	326	20.7	23	1.5	2 (0.1)	
≥ 40 years	82	42	51.2	20	24.4	16	19.5	4	4.9		
Unknown/missing	13	11	84.6	1	7.7	1	7.7	.	.		
<i>Mother's language</i>											
French	2475	1571	63.5	346	14.0	512	20.7	41	1.7	5 (0.2)	0.06
English	198	124	62.6	33	16.7	35	17.7	6	3.0		
Others	442	249	56.3	78	17.7	104	23.5	10	2.3	1 (0.2)	
Unknown/missing	12	8	66.7	2	16.7	1	8.3	1	8.3		
<i>Mother's origin**</i>											
Canada	2030	1310	64.5	269	13.3	406	20.0	40	2.0	5 (0.2)	0.002
Other	478	279	58.4	88	18.4	92	19.3	18	3.8	1 (0.2)	
Unknown/missing	619	363	58.6	102	16.5	154	24.9	.	.		

<i>Mother's level of education</i>											
< Secondary school	200	102	51.0	24	12.0	65	32.5	8	4.0	1 (0.5)	<0.0001
Completed Secondary school	665	412	62.0	103	15.0	135	20.3	12	1.8	3 (0.5)	
Completed College school	930	558	60.0	147	15.8	210	22.6	14	1.5	1 (0.1)	
Completed University school	1309	866	66.2	179	13.7	239	18.3	24	1.8	1 (0.1)	
Unknown/missing	23	14	60.9	6	26.1	3	13.0	.	.		
<i>Child's rank in the family</i>											
First	1376	860	62.5	207	15.0	278	20.2	31	2.3		0.42
≥ 2	1703	1058	62.1	248	14.6	365	21.4	26	1.5	6 (0.4))	
Unknown/missing	48	34	70.8	4	8.3	9	18.8	1	2.1		
<i>Daycare attendance</i>											
Yes	2531	1582	62.5	381	15.1	515	20.4	49	1.9	4 (0.2)	0.28
No	575	357	62.1	75	13.0	133	23.1	8	1.4	2 (0.3)	
Unknown/missing	21	13	61.9	3	14.3	4	19.1	1	4.8		
<i>Child with chronic health condition</i>											
No	2889	1809	62.6	426	14.8	600	20.8	50	1.7	4 (0.1)	0.35
yes	207	121	58.5	28	13.5	50	24.2	6	2.9	2 (1.0)	
Unknown/missing	31	22	71.0	5	16.1	2	6.5	2	6.5		
<i>Gestational age at birth</i>											
< 37 weeks	225	135	60.0	36	16.0	50	22.2	4	1.8		0.88
≥ 37 weeks	2798	1747	62.4	407	14.6	587	21.0	51	1.8	6 (0.2)	
Unknown/missing	104	70	67.3	16	15.4	15	14.4	3	2.9		
<i>Living with a partner</i>											
Yes	2866	1818	63.4	406	14.2	588	20.5	48	1.7	6 (0.2)	<0.0001
No	215	105	48.8	47	21.9	54	25.1	9	4.2		
Unknown/missing)	46	29	63.0	6	13.0	10	21.7	1	2.2		
<i>Birth attendant**</i>											
Doctor	2351	1497	63.7	331	14.1	461	19.6	56	2.4	6 (0.3)	0.19

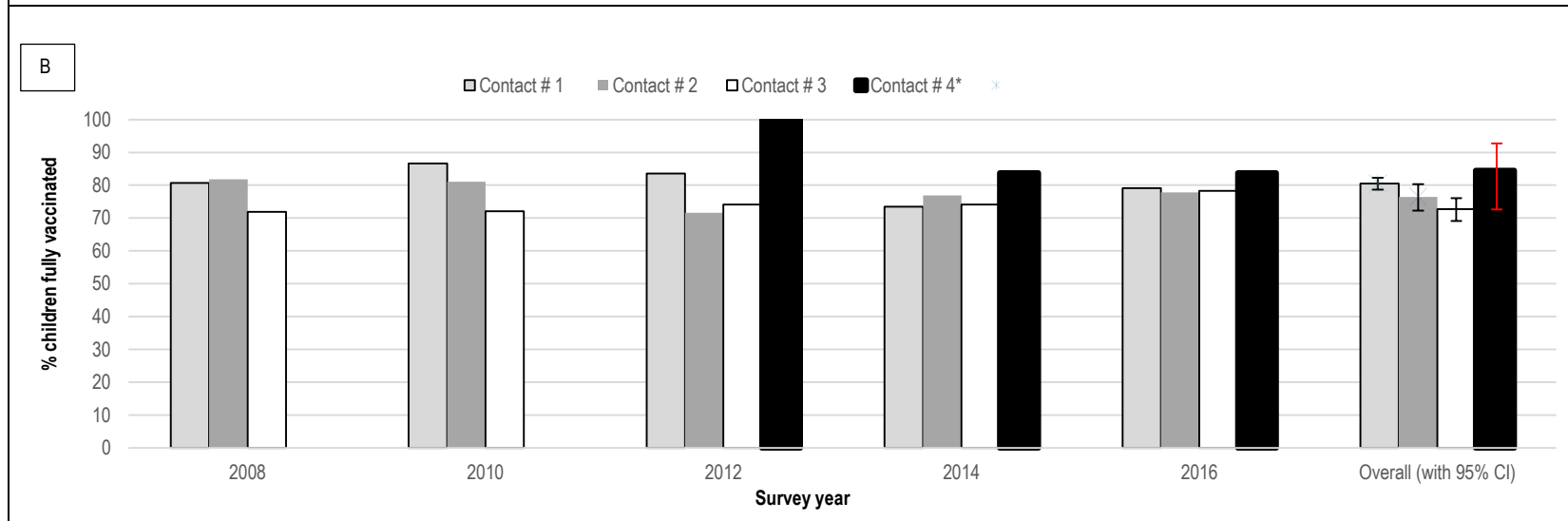
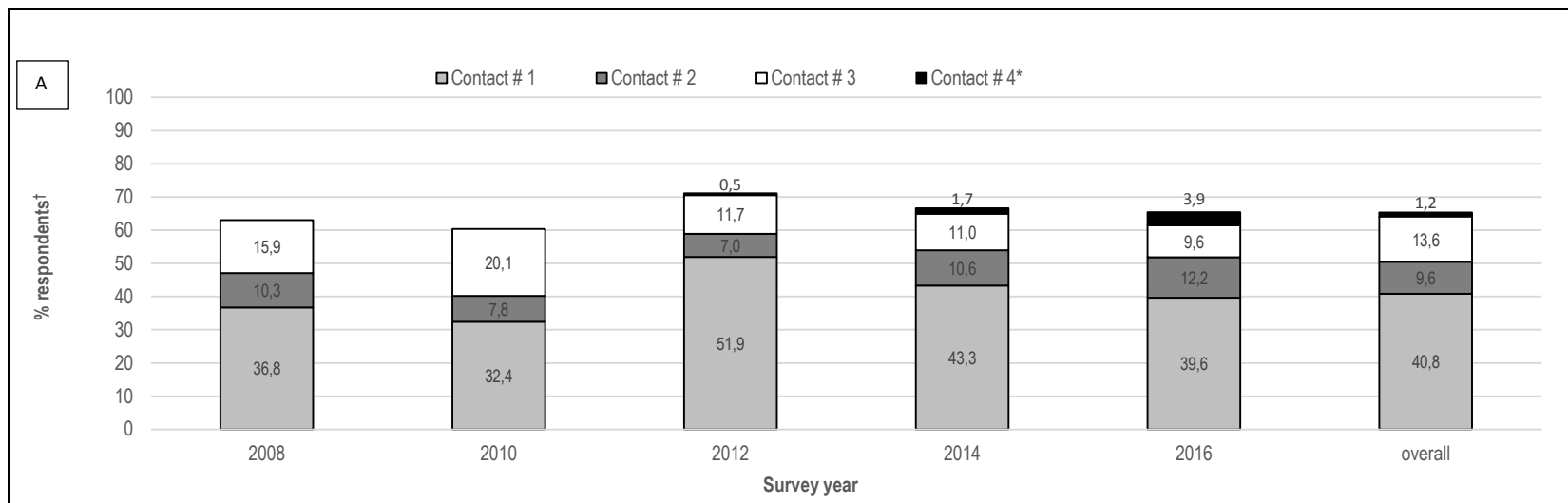
Midwife or other	144	81	56.3	25	17.4	36	25.0	2	1.4		
Unknown/missing	632	374	59.2	103	16.3	155	24.5	.	.		
<i>Main vaccine provider</i>											
Public health clinics only	2106	1329	63.1	325	15.4	406	19.3	46	2.2		0.004
Medical clinic / hospital only or both settings	957	589	61.6	125	13.1	231	24.1	12	1.3		
Unknown/missing	64	34	53.1	9	14.1	15	23.4	.	.	6 (9.4)	
<i>Unvaccinated children</i>	42	27	64.3	6	14.3	9	21.4	.	.		0.84
<i>Children who required validation from vaccine providers</i>											
	1014	604	59.6	180	17.8	201	19.8	27	2.7	2 (0.2)	0.0009

* The table includes some characteristics of parents.

§ For 6 participants in 2012, the dates when the questionnaires were received were unavailable.

† Chi-square test / unknown and missing excluded.

**Theses variables were not collected in 2008.



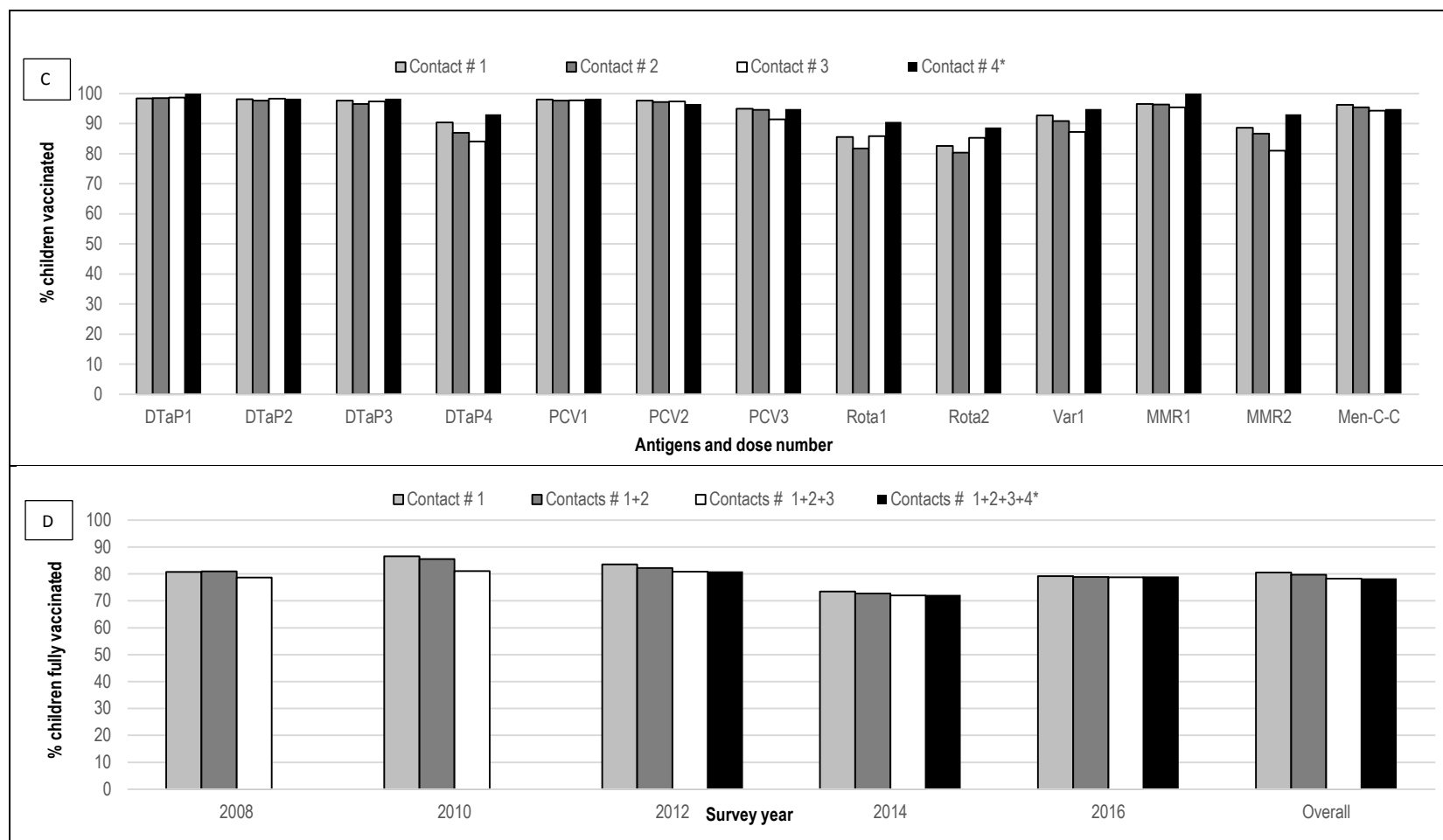


Figure 5.3. A) Children respondents by survey contacts and survey year B) Proportion of children fully vaccinated by 24 months of age, by survey contacts and survey year C) Proportion of children fully vaccinated by antigens and dose number by 24 months of age and by survey contacts D) Cumulative proportion of children fully vaccinated by 24 months of age with the addition of respondents for each contact and by survey year / 2008-2016 (n=3127) § /§ Analysis limited to children born in Québec (Canada) † Response rates here were calculated using as denominator the number of children born in Québec (i.e. the proportion of children born in Québec for each year X 1000 children initially selected= 4779 for 2008-2016). *Contact 4 available since 2012 / CI=Confidence intervals / DTaP: Diphtheria, tetanus, acellular pertussis containing vaccine / Men-C-C: Meningococcal conjugate vaccine (strain C) vaccine / MMR: Measles, mumps and rubella vaccine / Rota: Rotavirus vaccine / PCV: Pneumococcal conjugate vaccine.

Additional file 5.1: Design of vaccination coverage surveys in the United States, Canada and Québec

	United States (2016 survey)	Canada (2013 survey)	Québec (2016 survey)
Survey population	US children living in the 50 states, the District of Columbia, selected local areas and U.S territories. One group aged 19-35 months.	Children living in Canada Three groups: children aged 2, 7 and 17 years.	Children living in Québec Two groups, one aged 15-17 months and the other 24-26 months old.
Sample frame	Random-digit-dialing sample of landline and cellular telephone number.	Sampling from the Canadian child tax benefit list (96% of all Canadian children).	Randomly selected from the Québec Universal Health insurance database.
Design	Telephone survey.	Telephone survey Every 2 years.	Postal + telephone survey Every 2 years.
Reminders	Notification by mail 2 weeks before telephone interview. Reminder to healthcare provider two weeks after mailing.	Notifications by mail before telephone interview. Three follow-ups to allow the respondents to locate the child vaccination booklet.	3 postal reminders and 1 phone reminder. Reminder to vaccine provider two weeks after initial contact.
Consent	Verbal	Verbal to answer survey Written to obtain data from vaccine providers.	Written or verbal to answer survey Written to obtain data from vaccine providers.
Primary source for vaccination information	Child's vaccine provider. For those with oral consent, a survey is mailed to all identified vaccine providers.	Vaccination booklets.	Vaccination booklets.
Additional source of information		Child's vaccine providers for all respondents. Requires a signed consent form.	Child's vaccine providers for those with incomplete vaccination status. Requires a signed consent form. . Vaccination register (since 2016).
Response rate	33.9% (combined landline (55.7%) and cell phone sample (32.1%)).	63.5%	65.0%

Additional file 5.2: Recommended vaccines in Quebec before 24 months of age, 2006 to 2016*

Recommended vaccines and doses	Survey years the vaccines were recommended	Minimum acceptable age and recommended intervals between doses
DTaP-IPV-Hib 2, 4, 6 and 18 months	2006-2014	Dose 1 : 42 days Dose 2 : dose 1+28 days Dose 3 : dose 2+28 days Dose 4 : dose 3+183 days
DTaP-IPV-Hib-HB 2, 4 and 18 months DTaP-IPV-Hib 6 months	2016-	Dose 1 : 42 days Dose 2 : dose 1+28 days Dose 3 : dose 2+28 days Dose 4 : dose 3+183 days
PCV 2, 4 and 12 months	2008-2016	Dose 1 : 42 days Dose 2 : dose 1+28 days Dose 3 : 365 days / dose 2+56 days
Rota 2 and 4 months	2014-2016	Dose 1 : 42 days Dose 2 : dose 1+28 days
MMR 12 and 18 months	2006-2016	365 days Dose 2 : dose 1+28 days
Varicella [§] 12 or 18 months	2008-2016	365 days
Men-C-C 12 months	2006-2016	365 days

DTaP-IPV-Hib : Diphtheria, tetanus, acellular pertussis, polio virus and *Haemophilus influenzae* type b vaccine / DTaP-IPV-Hib-HB : Diphtheria, tetanus, acellular pertussis, polio virus, *Haemophilus influenzae* type B vaccine and Hepatitis B vaccine / PCV : Pneumococcal conjugate vaccine / Rota : Rotavirus vaccine / MMR : Measles, mumps and rubella vaccine / Men-C-C : Meningococcal C conjugate vaccine. *Information used for the definition of children fully vaccinated by survey year. [§] Combined measles, mumps, rubella and varicella vaccine (MMRV) was used since May 2008.

Additional file 5.4: Vaccine coverage by 24 months of age (n=3508)

Year of survey	Number of doses recommended	Vaccine coverage based on vaccine booklets only (parents)			% added by vaccine providers	Final vaccine coverage with the addition of information from vaccine providers			N total
		N	%	95% CI*	%	N	%	95% CI*	
2006	7§	293	76.9	72.3 ; 81.0	5.5	314	82.4	78.2 ; 86.1	381
2008	11	419	69.3	65.4 ; 72.9	9.4	476	78.7	75.2 ; 81.9	605
2010	10	361	63.3	59.2 ; 67.3	17.7	462	81.1	77.6 ; 84.2	570
2012	10	466	67.6	64.0 ; 71.1	12.6	553	80.3	77.1 ; 83.2	689
2014	12	310	48.6	44.7 ; 52.5	23.7	461	72.3	68.6 ; 75.7	638
2016	12	359	57.4	53.5 ; 61.4	21.6	494	79.0	75.6 ; 82.2	625

§ In 2006, 24-month children were not targeted by the PCV vaccine program.

*Clopper-Pearson exact CI

Chapitre 6 : Discussion

Ce chapitre présente la discussion de cette thèse. Premièrement, un résumé des principaux résultats des trois articles sera présenté. Deuxièmement, les résultats obtenus seront comparés avec la littérature. Les retombées des résultats seront également présentées. Troisièmement, les limites des analyses réalisées seront décrites et finalement nous présenterons les orientations futures.

6.1 Résumé des principaux résultats

Le premier article a montré que la couverture vaccinale à 24 mois pour les antigènes présents au calendrier depuis l'enquête réalisée en 2006 n'a pas diminué avec l'ajout des nouveaux vaccins et a même augmenté pour les enquêtes réalisées en 2014 et 2016 se situant respectivement à 88,4 % et 88,3 %. Toutefois, en considérant tous les vaccins au calendrier, les couvertures vaccinales pour ces deux années étaient plus faibles, soit respectivement de 72,3 % et 78,2 %. On a également observé que l'introduction des nouveaux vaccins au programme était suivie d'une période au cours de laquelle la couverture pour ces nouveaux vaccins augmente graduellement sur une période d'environ 2 ans sans atteindre celle des vaccins au programme depuis plusieurs années. De fait, la couverture vaccinale pour le vaccin rotavirus en 2016 était légèrement inférieure à celle pour les antigènes communs (86,7 % versus 88,3 %). L'utilisation des vaccins combinés dans le programme a sans doute permis de diminuer l'impact de l'ajout de nouveaux antigènes au programme avant l'âge de 24 mois entre 2004 et 2016.

En plus de l'évaluation du statut vaccinal de façon dichotomique qui permet de classer les enfants soit complètement vaccinés ou soit incomplètement vaccinés, l'évaluation de la couverture vaccinale par antigènes et selon le nombre de doses reçues qui a été réalisée a permis de mieux définir la problématique parmi les enfants incomplètement vaccinés. Nous avons observé que pour la plupart des enfants incomplètement vaccinés pour un antigène spécifique, une seule dose était manquante pour obtenir le nombre de doses recommandées pour cet antigène. De plus, en considérant les enfants à qui une dose était manquante comme complètement vaccinés, la couverture vaccinale à 24 mois pour tous les antigènes aurait été de 3 % à 6 % plus élevée et serait supérieure à 80 % pour toutes les années d'enquête à l'exception de l'année 2014 en raison de l'introduction du programme de vaccination contre le rotavirus. Enfin, la probabilité d'un statut incomplet à l'âge de 24 mois était plus élevée pour les enfants avec des retards vaccinaux ou des occasions manquées aux visites de 2 et de 12 mois en comparaison aux enfants sans retard ni occasion manquée.

Dans le deuxième article, nous avons observé que, même si plusieurs recherches avaient auparavant porté spécifiquement sur les retards vaccinaux pour les premiers vaccins à 2 mois, la prévalence des retards

vaccinaux était encore plus élevée aux visites de 4 mois, 6 mois et 12 mois. La prévalence des retards vaccinaux est passée de 5,4 % pour le vaccin DCaT à 2 mois, à 13,3 % à 4 mois, à 23,1 % à 6 mois et à 23,6 % à 12 mois. Toutefois, environ les trois quarts des enfants qui présentaient un retard vaccinal à 2 mois avaient également un retard à au moins une visite subséquente. Un des résultats clés de l'article concerne l'impact des retards vaccinaux sur le statut vaccinal à 24 mois que nous avons évalué avec la mesure de la fraction attribuable dans la population, ajustée pour les facteurs potentiellement confondants qui ont été mesurés dans le cadre des enquêtes de couverture vaccinale. Parmi les enfants avec un statut incomplet à 24 mois, 16,1 % était attribuable à un retard vaccinal au 1^{er} DCaT administré à 2 mois, 10,6 % pour un nouveau retard au 2^e DCaT administré à 4 mois, 14,0 % pour un nouveau retard au 3^e DCaT administré à 6 mois et 31,8 % pour un nouveau retard pour la 1^{ère} dose de rougeole administrée à 12 mois. Enfin, à l'instar de l'analyse des facteurs associés au statut vaccinal incomplet à 24 mois, nous avons identifié des populations plus vulnérables aux retards vaccinaux qui pourraient bénéficier en priorité des interventions des professionnels œuvrant en vaccination. Le risque de retards vaccinaux était plus élevé chez les enfants nés de mères moins scolarisées, les enfants dont le rang dans la famille était supérieur ou égal à 2, ceux nés avant 37 semaines de gestation, ceux qui ne fréquentaient pas de service de garde et ceux dont le parent répondant vivait sans conjoint. Nous avons observé un risque plus élevé de retards vaccinaux (à 4 et à 6 mois) pour les enfants vaccinés en CLSC comparativement aux enfants vaccinés en cliniques médicales ou dans les hôpitaux. La présence d'occasions manquées de vaccination était également un facteur de risque de retards à 2 et 12 mois.

Dans le 3^e article, nous nous sommes intéressés à deux aspects méthodologiques des enquêtes de couvertures vaccinales réalisées au Québec, soit la validation de l'information vaccinale auprès des vaccinateurs et la variabilité de la couverture vaccinale des participants selon l'étape de l'enquête où ils répondaient. Ce 2^e aspect était peu documenté dans la littérature en lien avec le domaine de la vaccination. En se basant seulement sur les données du carnet de vaccination et selon l'année de l'enquête, la couverture vaccinale estimée était de 5,5 % à 23,7 % inférieure à celle obtenue après avoir été chercher auprès des vaccinateurs les informations vaccinales. L'ajout des informations provenant des vaccinateurs avait un impact plus important dans l'estimation des couvertures vaccinales des enquêtes plus récentes pour lesquelles le calendrier vaccinal contient plus de doses.

Depuis l'enquête réalisée en 2006, la méthode de collecte de données a légèrement évolué par l'ajout d'une relance et d'incitatifs financiers, dans l'objectif d'améliorer le taux de réponse. Bien que la comparaison du taux de réponse selon les diverses étapes de la collecte des données ait été réalisée, aucune comparaison n'avait été faite en lien avec l'issue principale, soit la couverture vaccinale. Même si l'ajout des répondants avec chacune des étapes a permis d'augmenter le taux de réponse, nous avons observé que la couverture vaccinale

à 24 mois parmi les répondants après le premier contact était de seulement 2,1% supérieure à celle estimée auprès de tous les répondants (contacts 1+2+3+4) (80,5% IC à 95 % : 78,7%; 82,3% vs 78,4%%, IC à 95%% : 78,1%; 81,4%). En comparaison aux répondants après le premier contact, ceux qui ont répondu après le contact 3 avaient une couverture vaccinale statistiquement plus faible, soit de 72,3 % (IC à 95 % : 69,1%; 76,1%). Cette différence était essentiellement associée à une plus faible couverture vaccinale pour les vaccins prévus à l'âge de 18 mois puisque les autres vaccins ont été administrés dans des proportions similaires pour les répondants du contact 1 et du contact 3. Enfin, nous avons observé que la proportion d'enfants complètement non vaccinés était similaire entre les différents moments de réponse.

6.2 Cohérence avec les données disponibles dans la littérature et interprétation des résultats

L'impact des programmes de vaccination sur la vulnérabilité de la population et la réduction du fardeau de la maladie dépend de la proportion des enfants adéquatement vaccinés et de l'administration des vaccins dans les délais recommandés (1,2). La mesure de la couverture vaccinale complète pour l'âge (ex. à 24 mois) et l'évaluation des retards vaccinaux constituent des indicateurs importants pour l'évaluation des programmes de vaccination et reflètent l'acceptabilité de la population envers les vaccins (7–10). Cette acceptabilité est d'ailleurs un des critères du cadre d'analyse proposé pour l'évaluation de la mise en place des programmes de vaccination au Canada (140). Notre analyse des couvertures vaccinales à l'âge de 24 mois de 2006 à 2016 indique que les enfants québécois sont généralement bien vaccinés et que peu d'enfants n'avaient reçu aucun vaccin depuis la naissance (1 à 2 %). Cette bonne couverture vaccinale est obtenue malgré l'ajout de plusieurs vaccins dans le programme de vaccination au cours des dernières années et malgré le phénomène de l'hésitation à la vaccination. Les parents hésitants peuvent refuser tous les vaccins, refuser ou retarder certains vaccins ou accepter les vaccins mais demeurer avec des inquiétudes (46,141). Le maintien d'une couverture vaccinale élevée dans le temps pour les vaccins déjà présents au calendrier a été observé ailleurs de même que l'augmentation graduelle des couvertures vaccinales spécifiques à un vaccin rapidement après son introduction (23,37,61–63,65,120). L'introduction du vaccin contre le rotavirus en Australie a même été accompagnée d'une amélioration dans la vaccination des trois premières doses de DCaT et de Pneu-C dans les délais recommandés (37). Ce bénéfice est possiblement associé au fait que le vaccin contre le rotavirus est contre-indiqué après 25 semaines d'âge pour éviter les invaginations intestinales qui pourraient survenir après cet âge. La couverture vaccinale spécifique à ce vaccin demeurerait toutefois inférieure à celle pour le vaccin DCaT ce que nous avons également observé dans notre étude.

Dans le cadre de ce projet, nous avons identifié les facteurs associés au statut vaccinal et aux retards vaccinaux. La plupart de ces facteurs ont déjà été identifiés dans d'autres études et ont permis de définir des populations

plus vulnérables pour lesquelles un suivi particulier de la vaccination devrait être fait (10,11,27,31,32,39,41,73,121,125,126,134). Il s'agit, entre autres, des mères avec un faible niveau de scolarité et des personnes vivant sans conjoint. Le lieu de vaccination avait également une influence sur le statut vaccinal de l'enfant et les retards vaccinaux.

Depuis 2006 au Québec, plusieurs interventions ont été mises en place dans les CSSS afin d'améliorer la vaccination dans les délais recommandés. Ces interventions telles que les rappels pour les vaccins prévus et les relances en cas de retard ont été implantées en priorité à la visite de 2 mois, mais étaient aussi prévues pour la visite de 12 mois (117,133,142). Des indicateurs de gestion pour la vaccination dans les délais recommandés sont en place depuis 2006. Le délai recommandé a d'abord été fixé à une semaine suivant l'âge prévu au calendrier, puis modifié à deux semaines en 2011 (143). Toutes ces interventions semblent avoir permis une réduction des retards vaccinaux à chacune des visites. Alors que seulement 17 % des enfants de deux ans avaient reçu tous leurs vaccins sans aucun retard en 2006, cette proportion a augmenté à 50 % en 2016. La proportion des enfants vaccinés exclusivement en CSSS est passée d'environ 54 % en 2006 à 75 % en 2016 (53,68). La proportion des retards vaccinaux a également diminué à chacune des visites de 2006 à 2016 (144). On a toutefois observé que la vaccination en CSSS (versus en cliniques médicales / centres hospitaliers) était un facteur de risque des nouveaux retards vaccinaux aux visites de 4 et 6 mois. Malgré une diminution des retards à chacune des visites, les CSSS semblent avoir priorisé leurs ressources pour les visites de 2 mois et 12 mois, entraînant une proportion plus élevée de retards aux visites de 4 mois et 6 mois comparativement aux enfants vaccinés en cliniques médicales / centres hospitaliers qui n'ont pas d'indicateurs de gestion. Compte tenu de la prévalence élevée des retards vaccinaux observée à ces visites après l'âge de 2 mois dans le cadre de notre analyse et de l'impact de ces retards sur le statut vaccinal à 24 mois, il serait important de considérer aussi ces visites dans la planification des ressources.

Rappelons que nos estimations pour la fraction des enfants avec un statut incomplet à 24 mois dans la population attribuable à un nouveau retard vaccinal étaient de 16,1 % à 2 mois, 10,6 % à 4 mois, 14,0 % à 6 mois et 31,8 % à 12 mois. La fraction attribuable dans la population dépend de la prévalence de l'exposition et de la force de l'association entre l'exposition et la maladie (110). La prévalence des nouveaux retards chez les enfants âgés de 2 ans était de 6 % à 2 mois, 8 % à 4 mois, 12 % à 6 mois et 22 % à 12 mois. Les risques relatifs ajustés pour l'effet d'un nouveau retard étaient de 3,6, 2,5, 2,3 et 2,9 pour les visites de 2, 4, 6 et 12 mois respectivement. Cet aspect constitue un résultat innovateur de notre analyse considérant qu'au Québec et ailleurs, l'accent est mis depuis longtemps sur les retards vaccinaux des premiers vaccins à 2 mois et sur l'impact de ces retards sur la poursuite de la vaccination (31,31,73-75). L'administration des premiers vaccins sans retard est toutefois primordiale afin de réduire la vulnérabilité des nourrissons aux maladies évitables par la

vaccination qui sont particulièrement à risque de complications en raison de leur jeune âge (145,146). De plus, à l'instar des données disponibles dans la littérature sur l'impact des retards aux premiers vaccins (2 mois) (11,31,35), nous avons observé que plus de 75 % des enfants avec un retard vaccinal à 2 mois avaient également un retard à d'autres visites et le tiers présentait un retard à chacune des visites prévues à 4, 6 et 12 mois.

Inspirées de la méthode proposée par Dillman, les enquêtes de couverture vaccinale réalisées au Québec depuis 2006 prévoient plusieurs contacts auprès des participants potentiels pour maximiser le taux de réponse et diminuer la possibilité d'un biais de sélection. Avec la diminution des taux de réponse au fil des ans, une relance a été ajoutée de même que des incitatifs financiers et ces ajouts semblent effectivement avoir eu un impact favorable sur les taux de réponse, bien qu'il soit modeste. En effet, le taux de réponse à la suite de l'envoi du questionnaire 3 en 2016 comprenant un second incitatif financier a augmenté de 3,9 % alors qu'il avait augmenté de 1,7 % en 2014. Messer & Dillman (2011) ont observé une augmentation de 9 % dans le taux de réponse d'un questionnaire postal avec l'ajout d'un second incitatif financier comparativement à l'absence d'incitatif financier. Pour cette étude, l'intervention a été attribuée de façon aléatoire ce qui n'est pas le cas dans notre étude et la comparaison des participants de l'enquête de 2016 à ceux de l'enquête de 2014 peut comporter certaines limites. Il était ainsi pertinent de s'interroger sur les bénéfices de réaliser plusieurs contacts puisqu'aucune évaluation n'avait été faite en lien avec l'issue d'intérêt, soit l'estimation de la couverture vaccinale. Un biais de sélection peut être présent si la probabilité de réponse au questionnaire est associée à l'issue d'intérêt et l'association entre le taux de réponse et le biais de sélection ne semble pas clairement démontrée dans la littérature (18,90). Un meilleur taux de réponse permet toutefois de réduire la proportion des non répondants et si ces derniers présentent des caractéristiques différentes des répondants en lien avec l'issue d'intérêt, un meilleur taux de réponse pourrait réduire la possibilité d'un biais de sélection. Aussi, un taux de réponse plus élevé peut permettre d'améliorer la précision des résultats (16,18). Selon notre analyse, la proportion d'enfants complètement vaccinés à 24 mois diminuait légèrement avec l'augmentation du nombre de contact et la diminution était plus marquée entre les répondants au contact 3 et ceux au contact 1, mais l'impact final sur la validité des résultats était limité. À notre connaissance, peu de données étaient disponibles dans le domaine de la vaccination à ce sujet et les résultats publiés par Luman & collaborateurs en 2008 ont porté principalement sur la comparaison des répondants initiaux avec tous les répondants. Ils ont ainsi observé peu de différences dans la couverture vaccinale entre les deux groupes.

Notre évaluation a permis d'augmenter les preuves disponibles quant à l'importance de la validation auprès d'autres sources de l'information vaccinale obtenue à l'aide du carnet de vaccination. Notre analyse a porté seulement sur la validation des enfants sans carnet, avec des doses manquantes ou non valides. D'autres

articles avaient également mis en évidence cet aspect et suggéraient une faible sensibilité du carnet de vaccination possiblement associée à une proportion élevée de faux négatifs (enfants complètement vaccinés considérés incomplètement vaccinés par le carnet de vaccination) (14,15). La qualité des données de couverture vaccinale dépend grandement de la capacité à retracer l'histoire vaccinale et l'utilisation de données incomplètes sous-estime la protection réelle de la population pour les maladies ciblées par la vaccination. Cette sous-estimation peut conduire à la mise en place d'interventions en santé publique non nécessaires et à une mauvaise utilisation des ressources. Puisque plusieurs études ont démontré une bonne valeur prédictive positive de l'information disponible au carnet de vaccination, soit une forte probabilité d'être complètement vacciné lorsque le carnet identifie l'enfant comme étant complètement vacciné, il est pertinent de restreindre la validation auprès des vaccinateurs seulement pour les enfants incomplètement vaccinés (14,15,80). Par exemple, dans le cadre de l'étude canadienne sur la couverture vaccinale des enfants de 2 ans, la validation est prévue pour tous les répondants mais n'est effectuée que pour 33 % d'entre eux en raison de l'absence de consentement écrit du parent ou d'une réponse du vaccinateur. Ainsi, malgré un taux de réponse similaire entre l'étude québécoise et celle réalisée au Canada, les résultats de l'enquête canadienne réalisée auprès des enfants du Québec en 2013 étaient différents de ceux obtenus dans l'enquête québécoise de 2014. Les couvertures vaccinales pour 4 doses du vaccin DCaT-Polio-Hib et 3 doses de PCV selon les estimés de l'enquête canadienne étaient de 11 % inférieures à celles estimées au Québec. Pour une dose de rougeole, la différence était de 6 % entre les deux enquêtes.

Considérant la bonne spécificité du carnet de vaccination observée dans la littérature et la prévalence élevée d'un statut vaccinal complet, une faible probabilité de faux positifs (i.e. la probabilité qu'un enfant incomplètement vacciné soit considéré complètement vacciné par le carnet de vaccination) est envisagée avec l'utilisation du carnet (14,15). En conclusion, on peut penser que l'information sur les doses inscrites dans le carnet de vaccination constitue une information fiable. Toutefois, lorsqu'une dose n'est pas inscrite, il est prudent de ne pas considérer d'emblée l'enfant comme incomplètement vacciné et d'avoir recours à d'autres sources de données pour confirmer le statut de l'enfant.

6.3 Principales limites des enquêtes de couverture vaccinale et de l'analyse réalisée

6.3.1 Limites pour la validité interne des enquêtes

Biais de sélection :

Plusieurs mesures ont été prises afin d'améliorer les taux de réponse des études de couverture vaccinale réalisées de 2006 à 2016. Toutefois, les taux de réponse obtenus dans chacune des études de couverture

vaccinale de 2006 à 2016 ont varié de 61 % à 73 % dépendamment de l'année de l'enquête et de la cohorte d'âge. Nous avons comparé les couvertures vaccinales entre les répondants à chacune des étapes de la collecte des données, mais la vérification entre les répondants et les non répondants qui permettrait de s'assurer qu'il n'y a pas de biais de sélection n'a pu être réalisée. Pour cette analyse, nous avons émis l'hypothèse que la couverture vaccinale des non répondants est similaire à celle de ceux qui répondent après plus d'efforts, mais cette hypothèse n'a pu être confirmée et l'information vaccinale sur environ 40 % des enfants demeure inconnue. C'est pourquoi, la possibilité d'un biais de sélection ne peut pas complètement être exclue. Nous avons tout de même réalisé des analyses de sensibilité en attribuant aux non répondants, la couverture vaccinale estimée auprès des répondants à la suite du 3^e et du 4^e contact. La couverture vaccinale cumulative incluant les non répondants a ainsi été estimée à 76,7 % (IC à 95 % 75,5; 77,9) en comparaison à 80,5 % (IC à 95 % 78,7; 82,3) pour ceux qui ont répondu après le 1^{er} contact. Puisque la différence entre les répondants au contact # 3 et les répondants au contact # 1 semblait principalement associée à des doses manquantes pour les vaccins de 18 mois, il semble que peu d'enfants des répondants tardifs soient complètement non vaccinés.

Dans le contexte de notre étude, il est possible que le statut vaccinal de l'enfant ou la présence de retards vaccinaux (Y) influence la participation à l'étude (P). Cette situation correspond au mécanisme des données manquantes de façon non aléatoire décrit par Rubin (2002) (92). Beackman & *al.*, 2014 ont comparé les couvertures vaccinales disponibles dans un registre de vaccination entre la cohorte initiale qui a été sélectionnée pour l'étude et la cohorte totale qui a participé à l'étude. Ces derniers ont observé des estimations de couvertures vaccinales inférieures de 1 à 2 % pour la cohorte initiale comparativement à la cohorte qui a participé à l'étude, suggérant la possibilité d'un biais de sélection (82). Dans chacune des enquêtes de couverture vaccinale réalisée au Québec, la distribution des répondants pour plusieurs caractéristiques sociodémographiques était comparée avec celle publiée par l'Institut de la statistique du Québec et généralement les distributions étaient comparables. Toutefois, ces données ne nous permettaient pas d'avoir l'information pour la comparaison de nos principales variables dépendantes d'intérêt avec une source extérieure entre les répondants et les non répondants (90).

Il nous apparaît peu probable que l'association observée dans notre étude entre les retards vaccinaux et le statut vaccinal à 24 mois soit expliquée par un biais de sélection. Cette association a déjà été documentée dans la littérature et il nous semble peu probable que l'association observée chez les répondants soit différente de celle observée chez les non répondants et l'ensemble de la population cible (11,38,73–75). Dans le cadre d'une revue systématique réalisée par Smith & *al.*, en 2017 (116), les facteurs affectant la couverture vaccinale chez le jeune enfants ont été documentés. Des facteurs associés à l'accessibilité à la vaccination (e.g. difficulté de

prendre un rendez-vous), qui peuvent être étroitement liés à la présence de retards vaccinaux, ont été identifiés dans quelques études retenues.

Biais d'information :

Des erreurs dans la mesure du statut vaccinal de l'enfant causeraient un biais d'information. Les enfants incomplètement vaccinés pourraient être faussement classés comme complètement vaccinés et vice versa. Afin de minimiser ce biais, les données de vaccination obtenues par questionnaire ont été validées auprès d'une autre source lorsque l'enfant était incomplètement vacciné ou avec des doses invalides. Nous avons émis l'hypothèse que les enfants complètement vaccinés étaient réellement complètement vaccinés. Cette hypothèse pourrait avoir conduit à une sur estimation de la couverture vaccinale. Cette sur estimation, si elle existe, serait toutefois minimale compte tenu des données disponibles suggérant une bonne spécificité du carnet de vaccination (13–15). De plus, la vaccination au Québec n'étant pas obligatoire, il nous apparaît peu probable que les parents aient rapporté des doses de vaccin non inscrites au carnet de leur enfant. Aussi, puisque seulement l'information écrite a été considérée pour l'évaluation du statut de l'enfant, une sous-estimation de la couverture vaccinale ne peut être exclue, bien que peu probable compte tenu que plusieurs sources ont été utilisées pour établir le statut vaccinal final de l'enfant (16). La présence d'un biais de rappel est peu probable puisque l'on demandait aux parents de retranscrire l'information disponible dans le carnet de l'enfant et au besoin, une copie du carnet pouvait être envoyée à l'équipe de recherche. Enfin, pour les enfants avec un statut incomplet, nous avons considéré que l'information provenant des vaccinateurs était adéquate, bien que cette source puisse être incomplète (15).

Il apparaît peu probable que les erreurs dans la mesure du statut vaccinal dépendent de la présence ou non de retards vaccinaux et inversement. Les erreurs de mesures, si elles existent, seraient ainsi non différentielles. Habituellement, les erreurs non différentielles entraînent un biais de la mesure d'association vers la valeur nulle et donc une sous-estimation de l'association réelle. Les erreurs dans la mesure des retards vaccinaux et du statut vaccinal peuvent être considérées comme étant corrélées puisque la même source est utilisée pour mesurer l'exposition et l'issue. Ces erreurs seront influencées par les erreurs dans la documentation de l'information vaccinale. On aurait pu voir une association entre les retards vaccinaux et le statut vaccinal dans les données (voie alternative entre l'exposition et l'issue mesurées) même en l'absence d'association entre les deux variables. Toutefois, cette association a déjà été documentée dans la littérature et demeure plausible. La direction du biais dans une telle situation pourrait être variable (147).

Biais de confusion :

Les variables incluses dans les questionnaires ont été choisies à la suite d'une revue de littérature exhaustive sur les déterminants du statut vaccinal et des retards vaccinaux. Toutefois, comme il s'agit d'études

observationnelles, nous ne pouvons exclure la possibilité de confusion résiduelle. Certaines variables, telles que les opinions des parents envers la vaccination n'ont pas été incluses dans notre analyse puisqu'elles n'ont pas été recueillies de façon systématique durant toutes les enquêtes ou qu'elles étaient très différentes d'une enquête à l'autre. Les enfants des parents avec des opinions défavorables à la vaccination peuvent être proportionnellement plus nombreux à avoir un statut vaccinal incomplet à 24 mois et cette variable pourrait avoir confondue l'association observée entre les retards vaccinaux et le statut vaccinal à 24 mois (Figure 6.1) (148). Pour avoir un statut vaccinal incomplet à 24 mois, il faut certainement que l'enfant ait présenté un retard à une ou des visites de vaccination. Ainsi, même si les opinions influencent le statut de l'enfant, sans la présence de retard vaccinal, il n'y aurait pas d'impact sur le statut vaccinal à 24 mois. Toutefois, puisque notre analyse a porté sur les nouveaux retards à chacune des visites à 2, 4, 6 et 12 mois et que la visite de 18 mois n'a pas été considérée, il est possible que le risque d'un statut incomplet à 24 mois (issue) chez les enfants sans retard à ces visites (exposition) soit différent entre les enfants de parents défavorables et favorables à la vaccination (facteur de confusion possible). Les opinions seraient alors associées au statut vaccinal indépendamment de l'association entre les opinions et le retard vaccinal. Aussi, il est fort probable que les parents avec des opinions défavorables à la vaccination retardent la vaccination de leur enfant en plus grande proportion que ceux avec des opinions favorables et cette pratique a été décrite dans le contexte du phénomène de l'hésitation à la vaccination (46). Le facteur de confusion potentiel (opinions) serait ainsi associé à l'exposition (retards vaccinaux). Il nous apparaît peu probable que les opinions des parents soient un facteur intermédiaire de l'association entre les retards vaccinaux et le statut vaccinal (147). Comme une association directe entre les opinions et l'exposition et l'issue est envisagée (la présence d'opinions défavorables augmentent la probabilité de retards vaccinaux et d'un statut incomplet à 24 mois), on s'attend à un effet confondant positif, soit que la mesure non ajustée (estimée dans notre analyse) pour les opinions serait supérieure à la mesure ajustée (effet réel dans la population) (149).

Pour les autres facteurs mesurés, ils sont cohérents avec ce que l'on retrouve dans la littérature (10,11,11,27,31,32,39,41,55,73,121,125,134) et le jugement pour les considérer comme facteurs de confusion potentiels a été présenté au Tableau 2.6.

a)

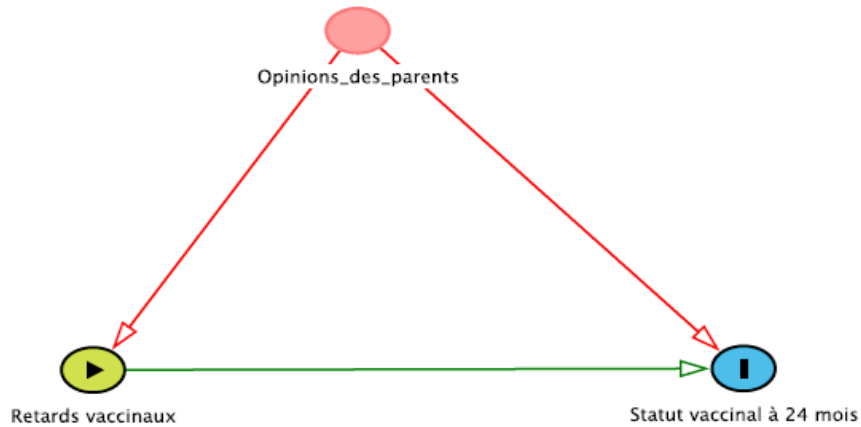


Figure 6.1: Graphiques acyclique et orienté pour exprimer la possibilité d'un biais de confusion pour la mesure de l'impact des retards vaccinaux sur le statut vaccinal à 24 mois.

Interprétation de la fraction attribuable dans la population :

Nous avons estimé dans la population, la fraction des enfants avec un statut incomplet à 24 mois qui était attribuable aux retards vaccinaux en ajustant pour tous les facteurs de confusion potentiels disponibles dans nos données, sans aucune sélection (105,106). L'impact du retard vaccinal pour les premiers vaccins sur le statut vaccinal avait aussi été observé auparavant. Notre analyse a permis de mettre en évidence l'impact des retards aux autres visites de vaccination sur le statut vaccinal. La mesure de la fraction attribuable est utilisée afin de quantifier la fraction d'une issue pouvant être éliminée si l'exposition était complètement éliminée de la population. Toutefois, une telle interprétation requiert certaines conditions parfois difficilement vérifiables (108,109). Premièrement, la relation entre l'exposition et l'issue doit être causale. Par l'estimation du risque selon le modèle « counterfactual » à l'aide de la standardisation, nous avons tenté d'estimer un effet causal pour l'effet du retard sur le statut vaccinal incomplet. En utilisant les probabilités prédites obtenues à l'aide des estimations d'équations généralisées avec un estimateur robuste de la variance et une distribution de travail Poisson, nous avons été en mesure de calculer une différence de risque standardisée. Cependant, les causes primaires qui amènent les retards vaccinaux n'ont pas été évaluées et l'élimination complète des retards pourrait réduire de façon moins importante la proportion d'enfants avec un statut incomplet que ce que nous avons estimé avec la fraction attribuable. Deuxièmement, l'estimation de la fraction attribuable doit être non biaisée. Tel que discuté plus haut, les facteurs inclus dans l'analyse ont été identifiés suite à une revue de littérature exhaustive, mais dans le contexte d'une étude observationnelle, nous ne pouvons exclure la possibilité de confusion résiduelle. Finalement, l'élimination de l'exposition ne doit pas avoir d'effet sur la distribution des autres facteurs. Comme la plupart des facteurs inclus dans l'analyse sont des facteurs non modifiables, il est

peu probable que l'élimination des retards vaccinaux ait un impact sur la distribution des autres facteurs de risque. Cette faible probabilité est également liée au fait que ces facteurs sont des facteurs qui précèdent l'apparition des retards vaccinaux.

6.3.2 Limites pour la validité externe de l'étude

L'échantillon d'enfants utilisé pour cette analyse est un échantillon aléatoire généré à partir d'une banque de « recensement » des enfants québécois. Pour chacune des enquêtes, des échantillons stratifiés et proportionnels en fonction du poids démographique de chacune des régions sociosanitaires du Québec ont été obtenus pour chacune des cohortes (1 an et 2 ans). Cette méthode maximise la probabilité d'obtenir un échantillon représentatif de l'ensemble des enfants âgés de 1 an et 2 ans de la province. Pour chacune des enquêtes lorsque c'était possible, les caractéristiques de l'enfant et de sa famille inclus dans l'étude ont été comparées avec les données de l'Institut de la statistique du Québec et elles étaient similaires. Aussi, l'estimation de la fraction attribuable dans la population est une mesure d'impact qui dépend de la prévalence des retards vaccinaux en plus de la force d'association entre les retards et le statut incomplet à 24 mois. Puisque la prévalence des retards vaccinaux ainsi que la force d'association peuvent varier entre différentes populations, il faudrait être prudent quant à la généralisation des estimations de la fraction attribuable obtenues dans notre analyse à d'autres populations (109).

6.4 Orientations futures

Les travaux réalisés dans le cadre de ce doctorat ont permis d'évaluer l'impact de l'ajout des nouveaux vaccins au calendrier de vaccination sur les couvertures vaccinales, d'identifier les facteurs associés aux retards vaccinaux et au statut vaccinal incomplet, d'évaluer l'impact des nouveaux retards vaccinaux sur le statut vaccinal et d'évaluer l'impact de certains aspects méthodologiques utilisés dans les enquêtes de couverture vaccinale chez les enfants au Québec. Bien que les couvertures vaccinales soient élevées pour les enfants québécois, il est important de poursuivre l'évaluation des couvertures vaccinales et de ses déterminants par le biais des enquêtes populationnelles. Les enquêtes demeurent le meilleur moyen pour documenter les connaissances, attitudes et pratiques des parents à l'égard de la vaccination. Ces informations, collectées à tous les deux ans, sont essentielles pour suivre l'évolution des opinions des parents envers la vaccination des tout-petits et pour permettre des ajustements au programme de vaccination en cas de problématique. L'inclusion d'une cohorte d'enfants âgés d'un an permet d'avoir un portrait de la situation rapidement à la suite de changements au programme de vaccination et de pouvoir faire des changements lorsque nécessaire.

L'ajout des nouveaux vaccins ne semble pas avoir eu d'impact sur les couvertures vaccinales des vaccins déjà au programme, mais la situation pourrait être différente dans le futur. Le seuil au-delà duquel l'ajout de nouveaux

vaccins aura un impact négatif sur les couvertures vaccinales est inconnu, mais l'on sait que les parents sont peu favorables à l'administration de plusieurs injections à la même visite. Dans l'enquête de couverture vaccinale réalisée en 2016, alors que 49 % des parents trouvaient acceptable l'administration de 3 injections lors de la même visite, cette proportion diminuait à 18 % pour 4 injections (53). Dans le contexte du phénomène de l'hésitation à la vaccination, il faut s'assurer de suivre dans le temps les opinions des parents face à la vaccination.

Tel que soulevé au point 6.1, les résultats de notre analyse sur les retards vaccinaux montrent que la prévalence des retards est élevée aux visites de 4, 6 et 12 mois et leur impact sur le statut vaccinal de l'enfant à l'âge de 24 mois n'est pas négligeable. Ainsi, les efforts déployés actuellement dans les CSSS pour réduire les retards à 2 et à 12 mois devraient également cibler les visites de 4 et 6 mois. Aussi, l'utilisation des intervalles minimaux pour les enfants avec des retards vaccinaux devrait être renforcée compte tenu que nous avons observé que les intervalles recommandés sont majoritairement utilisés.

Depuis juin 2014, un registre provincial de vaccination a été progressivement mis en place dans les différentes régions du Québec. Tous les vaccins administrés devront obligatoirement être inscrits au registre. Toutefois, ce registre inclut seulement les personnes qui ont reçu au moins un vaccin et à ce jour, ce ne sont pas tous les milieux de vaccination privés et les hôpitaux qui y inscrivent leurs données de vaccination. Il ne s'agit donc pas d'un registre populationnel car il exclut les personnes non vaccinées et les données y sont incomplètes. Ceci représentera des enjeux importants pour la mesure de la couverture vaccinale à l'aide du registre de vaccination. Pour la vaccination des enfants avant l'âge de 24 mois, la validité des données de vaccination actuellement au registre devra être évaluée en les comparant avec les données obtenues lors des enquêtes de couverture vaccinale, incluant l'étape de validation auprès des vaccinateurs. Pour ce faire, il faudra valider l'information vaccinale auprès des vaccinateurs pour tous les enfants dont les parents ont donné leur consentement et non seulement pour ceux qui ont un statut vaccinal incomplet. On pourra ainsi considérer la combinaison des sources comme notre référence pour la comparaison avec les données disponibles au registre. Après vérification du postulat d'indépendance des sources d'information, une approche de type « capture/recapture » pourrait permettre d'évaluer la complétude des informations vaccinales disponibles dans le registre de vaccination (150–152).

Une fois que l'on aura une meilleure idée de la qualité des données provenant du registre, la méthodologie des prochaines études de couverture vaccinale pourra être ajustée. Pour réduire les efforts nécessaires pour réaliser ces études, l'histoire vaccinale des enfants de l'échantillon ciblé pourrait d'abord être obtenue auprès du registre de vaccination. La validation pourrait alors se faire uniquement pour les enfants sans dossier au registre, avec

des doses manquantes ou des données non valides, en utilisant la même méthodologie que celle utilisée actuellement, soit de demander l'information du carnet de vaccination et de seulement valider auprès des vaccinateurs au besoin.

L'analyse de l'impact des retards vaccinaux sur le statut vaccinal avant l'âge de 24 mois a porté sur les nouveaux retards vaccinaux. L'objectif était d'isoler l'impact de chacune des visites considérant que la présence d'un retard à une visite influence la survenue d'un retard aux visites subséquentes. Toutefois, pour aborder la problématique des retards séquentiels qui s'aggravent à chacune des visites, on pourrait utiliser une approche permettant d'inclure des variables intermédiaires, telle que l'analyse de médiation (153).

À la lumière des données provenant de la littérature et des analyses réalisées, la méthode actuellement utilisée au Québec pour la validation des données semblent la plus efficiente. Il est ainsi préférable de valider les données seulement pour ceux avec un statut incomplet, mais de maximiser la réponse des vaccinateurs afin d'avoir un taux élevé de données complètes, soit provenant du carnet et du vaccinateur. Les multiples tentatives réalisées actuellement dans l'enquête de couverture vaccinale permettent de réduire le nombre de non répondants et de réduire la probabilité d'un biais de sélection. Toutefois, il sera important de poursuivre l'évaluation de l'impact de ces tentatives sur la validité des estimés obtenus, considérant l'impact limité qui a été observé dans notre étude. Les données du registre pourraient éventuellement être utilisées afin de comparer les couvertures vaccinales entre tous les enfants sélectionnés pour l'étude et les enfants inclus dans l'étude. Enfin, les travaux réalisés dans le cadre de ce doctorat ont permis de documenter l'impact des retards vaccinaux sur le statut vaccinal incomplet à l'âge de 24 mois. Toutefois, on ne connaît pas le réel impact sur l'épidémiologie des maladies évitables par la vaccination des retards vaccinaux. Cette étape supplémentaire permettrait de comparer directement le risque de maladie chez les enfants avec et sans retards vaccinaux.

Conclusion

Pour conclure, les enquêtes de couverture vaccinale sont essentielles pour évaluer la pénétration des programmes de vaccination et leur évolution dans le temps. Elles sont essentielles pour documenter l'impact des changements faits au calendrier de vaccination des jeunes enfants et des interventions pour réduire les retards vaccinaux. L'indicateur des retards vaccinaux devra continuer à faire partie de l'évaluation et les retards aux visites de vaccination de 4 et 6 mois devraient être considérés davantage lors de la planification des interventions par les vaccinateurs. L'étape de validation des données auprès des vaccinateurs réalisée dans les enquêtes de couverture vaccinale est primordiale pour avoir un portrait adéquat de la vulnérabilité de la population et devrait être poursuivie. Enfin, la proportion des enfants complètement vaccinés a peu varié entre les répondants après le premier contact et l'ensemble des répondants et l'impact sur la validité des résultats de réaliser plusieurs tentatives pour rejoindre les répondants devrait être davantage documenté. L'obtention de données auprès des non répondants aiderait grandement à orienter la réalisation des enquêtes de couverture vaccinale.

Bibliographie

1. Glanz, JM., Narwaney, KJ., Newcomer, SR., Daley, MF., Hambidge, SJ., Rowhani-Rahbar, A., et al. Association Between Undervaccination With Diphtheria, Tetanus Toxoids, and Acellular Pertussis (DTaP) Vaccine and Risk of Pertussis Infection in Children 3 to 36 Months of Age. *JAMA Pediatrics*. 2013;167(11):1060–4.
2. Zheng X, Zhang N, Zhang X, Hao L, Su Q, Wang H, et al. Investigation of a Measles Outbreak in China to Identify Gaps in Vaccination Coverage, Routes of Transmission, and Interventions. *PloS One*. 2015;10(7):e0133983.
3. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec, 6e édition [Internet]. [cited 2017 Mar 20]. Available from: <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/publication.nsf/4b1768b3f849519c852568fd0061480d/6335dde40226af59852575cc0048804d?OpenDocument>
4. COMMITTEE ON THE ASSESSMENT OF STUDIES OF HEALTH OUTCOMES RELATED TO THE RECOMMENDED CHILDHOOD. CHILDHOOD IMMUNIZATION SCHEDULE AND SAFETY. S.I.: NATIONAL ACADEMIES PRESS; 2013.
5. Kurosky SK, Davis KL, Krishnarajah G. Effect of combination vaccines on completion and compliance of childhood vaccinations in the United States. *Hum Vaccines Immunother*. 2017 Nov 2;13(11):2494–502.
6. Macartney K, Gidding HF, Trinh L, Wang H, Dey A, Hull B, et al. Evaluation of Combination Measles-Mumps-Rubella-Varicella Vaccine Introduction in Australia. *JAMA Pediatr*. 2017 Oct 1;171(10):992–8.
7. Goldstein ND, Newbern EC, Evans AA, Drezner K, Welles SL. Choice of measures of vaccination and estimates of risk of pediatric pertussis. *Vaccine*. 2015 Jul 31;33(32):3970–5.
8. Akmatov MK, Kretzschmar M, Kramer A., Mikolajczyk RT. Timeliness of vaccination and its effects on fraction of vaccinated population. *Vaccine*. 2008;26:3805–11.
9. Luman ET, Barker LE, Shaw KM, McCauley MM, Buehler JW., Pickering LK. Timeliness of Childhood Vaccinations in the United States Days Undervaccinated and Number of Vaccines Delayed. *JAMA*. 2005;293(10):1204–11.
10. Dannetun E, Tegnell A, Hermansson G, Törner A, Giesecke J. Timeliness of MMR vaccination--influence on vaccination coverage. *Vaccine*. 2004 Oct 22;22(31–32):4228–32.
11. Zhao Z, Smith PJ, Hill HA. Missed opportunities for simultaneous administration of the fourth dose of DTaP among children in the United States. *Vaccine*. 2017 May 4;
12. Huang W-T, Lin H-C, Yang C-H. Undervaccination with diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine: National trends and association with pertussis risk in young children. *Hum Vaccines Immunother*. 2017 Apr 3;13(4):757–61.
13. Goldstein KP, Kviz FJ, Daum RS. Accuracy of immunization histories provided by adults accompanying preschool children to a pediatric emergency department. *JAMA*. 1993 Nov 10;270(18):2190–4.

14. Miles M, Ryman TK, Dietz V, Zell E, Luman ET. Validity of vaccination cards and parental recall to estimate vaccination coverage: a systematic review of the literature. *Vaccine*. 2013 Mar 15;31(12):1560–8.
15. Luman ET, Ryman TK, Sablan M. Estimating vaccination coverage: validity of household-retained vaccination cards and parental recall. *Vaccine*. 2009 Apr 28;27(19):2534–9.
16. Luman ET, Sablan M, Stokley S, McCauley MM, Shaw KM. Impact of methodological “shortcuts” in conducting public health surveys: results from a vaccination coverage survey. *BMC Public Health*. 2008 Mar 27;8:99.
17. Fuller JE, Walter EB, Dole N, O’Hara R, Herring AH, Durkin MS, et al. State-Level Immunization Information Systems: Potential for Childhood Immunization Data Linkages. *Matern Child Health J*. 2017 Jan;21(1):29–35.
18. Dillman D, Smyth J, Christian L. Internet, phone, mail and mixed-method surveys. The tailored design method. Fourth Edition. John Wiley & Sons; 2014.
19. Cutts FT, Izurieta HS, Rhoda DA. Measuring coverage in MNCH: design, implementation, and interpretation challenges associated with tracking vaccination coverage using household surveys. *PLoS Med*. 2013;10(5):e1001404.
20. Groves R, Peytcheva E. The impact of nonresponse rates on nonresponse bias: A meta-analysis. *Public Opin Quarterly*. 2008;72(2):167–89.
21. Dillman D. Mail and internet surveys-The tailored design method. In: 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2000.
22. Public Health Agency of Canada. Vaccine Coverage in Canadian Children: Results from the 2013 childhood National Immunization Coverage Survey (cNICS). 2016.
23. Holly A. Hill, Laurie D. Elam-Evans, David Yankey, James A. Singleton, Yoonjae Kang. Vaccination Coverage Among Children Aged 19–35 Months — United States, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2017;1171–7.
24. Mouchetrou I, Vincelet C, Vandentorren S. La vaccination des enfants et des adolescents en Île-de-France. Cellule interrégionale d’épidémiologie d’Île-de-France. Actualisation 2015. 2016.
25. Siedler A, Hermann M, Schmitt H-J, Von Kries R. Consequences of delayed measles vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Sep;21(9):826–30.
26. Hull BP, McIntyre PB. Timeliness of childhood immunisation in Australia. *Vaccine*. 2006 May 15;24(20):4403–8.
27. Dombkowski KJ, Lantz PM, Freed GL. Risk factors for delay in age-appropriate vaccination. *Public Health Rep Wash DC* 1974. 2004 Apr;119(2):144–55.
28. Glanz JM, Newcomer SR, Jackson ML, Omer SB, Bednarczyk RA, Shoup JA, et al. White Paper on studying the safety of the childhood immunization schedule in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*. 2016 Feb 15;34 Suppl 1:A1–29.

29. Bolton P, Hussain A, Hadpawat A, Holt E, Hughart N, Guyer B. Deficiencies in current childhood immunization indicators. *Public Health Rep Wash DC* 1974. 1998 Dec;113(6):527–32.
30. Dietz V, Zell E, Eddins D, Bernier R, Orenstein W. Vaccination coverage in the USA. *Lancet Lond Engl*. 1994 Nov 19;344(8934):1439–40.
31. Strine TW, Luman ET, Okoro CA, McCauley MM, Barker LE. Predictors of age-appropriate receipt of DTaP dose 4. *Am J Prev Med*. 2003 Jul;25(1):45–9.
32. Dayan GH, Shaw KM, Baughman AL, Orellana LC, Forlenza R, Ellis A, et al. Assessment of delay in age-appropriate vaccination using survival analysis. *Am J Epidemiol*. 2006 Mar 15;163(6):561–70.
33. Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs*. 2000 Oct;32(4):1008–15.
34. Gras P, Bailly A-C, Lagrée M, Dervaux B, Martinot A, Dubos F. What timing of vaccination is potentially dangerous for children younger than 2 years? *Hum Vaccines Immunother*. 2016 02;12(8):2046–52.
35. Walton S, Cortina-Borja M, Dezateux C, Griffiths LJ, Tingay K, Akbari A, et al. Measuring the timeliness of childhood vaccinations: Using cohort data and routine health records to evaluate quality of immunisation services. *Vaccine*. 2017 Dec 18;35(51):7166–73.
36. Saini V, MacDonald SE, McNeil DA, McDonald SW, Kellner JD, Edwards SA, et al. Timeliness and completeness of routine childhood vaccinations in children by two years of age in Alberta, Canada. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique*. 2017 Jun 16;108(2):e124–8.
37. Hull BP, Menzies R, Macartney K, McIntyre PB. Impact of the introduction of rotavirus vaccine on the timeliness of other scheduled vaccines: the Australian experience. *Vaccine*. 2013 Apr 8;31(15):1964–9.
38. O'Donnell S, Dubé E, Tapiero B, Gagneur A, Doll MK, Quach C. Determinants of under-immunization and cumulative time spent under-immunized in a Quebec cohort. *Vaccine*. 2017 13;35(43):5924–31.
39. Lernout T, Theeten H, Hens N, Braeckman T, Roelants M, Hoppenbrouwers K, et al. Timeliness of infant vaccination and factors related with delay in Flanders, Belgium. *Vaccine*. 2014 Jan 3;32(2):284–9.
40. Babirye JN, Engebretsen IMS, Makumbi F, Fadnes LT, Wamani H, Tylleskar T, et al. Timeliness of childhood vaccinations in Kampala Uganda: a community-based cross-sectional study. *PLoS One*. 2012;7(4):e35432.
41. Robert E, Dramaix M, Swennen B. Vaccination coverage for infants: cross-sectional studies in two regions of Belgium. *BioMed Res Int*. 2014;2014:838907.
42. Gust DA, Darling N, Kennedy A, Schwartz B. Parents with doubts about vaccines: which vaccines and reasons why. *Pediatrics*. 2008 Oct;122(4):718–25.
43. Danis, K., Georgakopoulou, T., Stavrou, T., Laggas, D., Panagiotopoulos, T. Socioeconomic factors play a more important role in childhood vaccination coverage than parental perceptions: a cross-sectional study in Greece. *Vaccine*. 2010;28:1861–9.
44. zhang J., Ohinmaam A., Nguyen T-H., Mashinter L., Hanrahan MN., Loewen J. & al. Determinants for immunization coverage by age 2 in a population cohort in a capital health region, Edmonton, Alberta. *CCDR*. 2008;34(9):1–11.

45. Dummer TJB, Cui Y, Strang R, Parker L. Immunization completeness of children under two years of age in Nova Scotia, Canada. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique*. 2012 Jul 18;103(5):e363-367.
46. Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, Smith DMD, Paterson P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature, 2007-2012. *Vaccine*. 2014 Apr 17;32(19):2150-9.
47. Bell CA, Simmonds KA, MacDonald SE. Exploring the heterogeneity among partially vaccinated children in a population-based cohort. *Vaccine*. 2015 Aug 26;33(36):4572-8.
48. Gust, DA., Darling, N, Kennedy, A., Schwartz, B.,. Parents With Doubts About Vaccines: Which Vaccines and Reasons Why. *Pediatrics*. 2008;122:718-25.
49. Sabnis SS, Pomeranz AJ, Lye PS, Amateau MM. Do missed opportunities stay missed? A 6-month follow-up of missed vaccine opportunities in inner city Milwaukee children. *Pediatrics*. 1998 May;101(5):E5.
50. Taylor JA, Darden PM, Brooks DA, Hendricks JW, Baker AE, Wasserman RC. Practitioner policies and beliefs and practice immunization rates: a study from Pediatric Research in Office Settings and the National Medical Association. *Pediatrics*. 2002 Feb;109(2):294-300.
51. Lieu TA, Black SB, Sorel ME, Ray P, Shinefield HR. Would better adherence to guidelines improve childhood immunization rates? *Pediatrics*. 1996 Dec;98(6 Pt 1):1062-8.
52. Cohen NJ, Lauderdale DS, Shete PB, Seal JB, Daum RS. Physician knowledge of catch-up regimens and contraindications for childhood immunizations. *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 1):925-32.
53. Kiely M, Boulianne N, Ouakki M, Audet D, Gariépy MC, Guay M, De Serres G, Dubé E. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2016. Institut national de santé publique du Québec; 2017 Nov.
54. Hamid, Aicha. Evaluation de la couverture vaccinale des jeunes enfants de la Monteregie au regard des facteurs sociodemographiques et impact de l'ajout de nouveaux vaccins. Université de Sherbrooke; 2008.
55. Tanguay F, Lamarche PA, Martineau G. [The effect of health care settings on children's immunization status]. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique*. 1997 Dec;88(6):401-4.
56. Boulianne, N., Deceuninck, G.,. Pourquoi certains enfants sont incomplètement vaccinés à l'âge de 2 ans? *Rev Can Santé Publique*. 2003;94(3):218-23.
57. Duclos P. Vaccination coverage of 2-year-old children and immunization practices--Canada, 1994. *Vaccine*. 1997 Jan;15(1):20-4.
58. Lannon C, Brack V, Stuart J, Caplow M, McNeill A, Bordley WC, et al. What mothers say about why poor children fall behind on immunizations. A summary of focus groups in North Carolina. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995 Oct;149(10):1070-5.
59. Salsberry PJ, Nickel JT, Mitch R. Why aren't preschoolers immunized? A comparison of parents' and providers' perceptions of the barriers to immunizations. *J Community Health Nurs*. 1993;10(4):213-24.
60. Gagnon D, Dubé É, Sauvageau C, Institut national de santé publique du Québec, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Québec (Province), et al. Promotion de la vaccination: agir pour

maintenir la confiance [Internet]. 2015 [cited 2018 Jan 11]. Available from:
<http://www.deslibris.ca/ID/245097>

61. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National and state vaccination coverage among children aged 19-35 months--United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011 Sep 2;60(34):1157-63.
62. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National, state, and urban area vaccination coverage among children aged 19-35 months--United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006 Sep 15;55(36):988-93.
63. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National, state, and local area vaccination coverage among children aged 19-35 months--United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010 Sep;59(36):1171-7.
64. Hill HA, Elam-Evans LD, Yankey D, Singleton JA, Dietz V. Vaccination Coverage Among Children Aged 19-35 Months - United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016 Oct 7;65(39):1065-71.
65. Smith PJ, Singleton JA, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). County-level trends in vaccination coverage among children aged 19-35 months - United States, 1995-2008. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002. 2011 Apr 29;60(4):1-86.
66. Rothman K. *Epidemiology. An introduction.* In: Second edition. Oxford University Press inc.; 2012.
67. Begg N, Gay N. Theory of infectious disease transmission and herd immunity. Chap. 10. In: Balows A., Sussman M. Eds. *Topley and Wilson's microbiology and microbial infections.* Vol 3. 9th ed. London. In 1997. p. 147-57.
68. Boulianne N, Audet D, Ouakki M, Guay M, Duval B., De Serres G. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants québécois en 2006. Québec: Institut national de santé publique du Québec.; 2007.
69. Boulianne N, Audet D, Ouakki M, Dubé E, De Serres G., Guay M. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2014. Québec: Institut national de santé publique du Québec.; 2015.
70. Boulianne N, Bradet R, Audet D., Deceuninck G. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2008. Québec: Institut national de santé publique du Québec.; 2009.
71. Boulianne N, Bradet R, Audet D, Ouakki M, Guay M., De Serres G. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2010. Québec: Institut national de santé publique du Québec.; 2011.
72. Boulianne N, Bradet R, Audet D, Ouakki M, De Serres G., Guay M. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2012. Québec: Institut national de santé publique du Québec.; 2013.
73. Hanna JN, Wakefield JE, Doolan CJ, Messner JL. Childhood immunisation: factors associated with failure to complete the recommended schedule by two years of age. *Aust J Public Health.* 1994 Mar;18(1):15-21.

74. Fiks AG, Alessandrini EA, Luberti AA, Ostapenko S, Zhang X, Silber JH. Identifying factors predicting immunization delay for children followed in an urban primary care network using an electronic health record. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):e1680-1686.
75. Guerra FA. Delays in immunization have potentially serious health consequences. *Paediatr Drugs*. 2007;9(3):143–8.
76. von Kries R, Böhm O, Windfuhr A. Haemophilus influenzae b-vaccination: the urgency for timely vaccination. *Eur J Pediatr*. 1997 Apr;156(4):282–7.
77. Grant CC, Roberts M, Scragg R, Stewart J, Lennon D, Kivell D, et al. Delayed immunisation and risk of pertussis in infants: unmatched case-control study. *BMJ*. 2003 Apr 19;326(7394):852–3.
78. Nounawon E, De Serres G, Boulianne N, Duval B. [Impact of active research for vaccination information in children with incomplete or lost vaccination records]. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique*. 2001 Aug;92(4):267–71.
79. Zell ER, Ezzati-Rice TM, Hoaglin DC, Massey JT. Adjusting for respondent bias on vaccination status in a telephone survey. 1997.
80. Zell ER, Peak RR, Rodewald LE, Ezzati-Rice TM. Vaccine coverage. *Public Health Rep Wash DC* 1974. 1999 Feb;114(1):3–4.
81. Bolton P, Holt E, Ross A, Hughart N, Guyer B. Estimating vaccination coverage using parental recall, vaccination cards, and medical records. *Public Health Rep Wash DC* 1974. 1998 Dec;113(6):521–6.
82. Braeckman T, Lernout T, Top G, Paeps A, Roelants M, Hoppenbrouwers K, et al. Assessing vaccination coverage in infants, survey studies versus the Flemish immunisation register: achieving the best of both worlds. *Vaccine*. 2014 Jan 9;32(3):345–9.
83. Mellerson J, Maxwell C, Knighton C, Kriss J, Seither R, Black C. Vaccination coverage for selected vaccines and exemption rates among children in Kindergarten - United States, 2017-18 school year. *MMWR*. 67(40):115–1122.
84. Curtin R, Presser S, Singer E. The effects of response rate changes on the index of consumer sentiment. *Public Opin Quaterly*. 2000;64:413–28.
85. Paganini-Hill A, Hsu G, Chao A, Ross RK. Comparison of early and late respondents to a postal health survey questionnaire. *Epidemiol Camb Mass*. 1993 Jul;4(4):375–9.
86. Lin CJ, Zimmerman RK, Nowalk MP, Ko F-S, Raymund M, Hoberman A, et al. Parental perspectives on influenza vaccination of children with chronic medical conditions. *J Natl Med Assoc*. 2006 Feb;98(2):148–53.
87. Lin C I., Schaeffer N. Using survey participants to estimate the impact of nonparticipation. *Public Opin Quaterly*. 1995;59:236–58.
88. Messer B., Dillman D. Surveying the general public over the internet using address-based sampling and mail contact procedures. *Public Opin Quaterly*. 2011;75(3):429–57.
89. Groves RM, Singer E, Corning A. Leverage-saliency theory of survey participation: description and an illustration. *Public Opin Q*. 2000;64(3):299–308.

90. Groves R. Nonresponse rates and nonresponse bias in household surveys. *Public Opin Quaterly*. 2006;70(5):646–75.
91. American association for public opinion research. Standard definitions. Final dispositions of case codes and outcome rates for surveys. 2016.
92. Little RJ, Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*. 2. ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2002. 381 p. (Wiley series in probability and statistics).
93. Olson K. Survey participation, nonresponse bias, measurement error bias and total bias. *Public Opin Quaterly*. 2006;70(5):737–58.
94. Ryu E, Copper MC, Warans R. Survey incentives: cash vs. in-kind; face-to-face vs. mail; response rate vs. nonresponse error. *Int J Public Opin Res*. 18(1):89–106.
95. Edwards P, Roberts I, Clarke M, DiGuseppi C, Pratap S, Wentz R, et al. Increasing response rates to postal questionnaires: systematic review. *BMJ*. 2002 May 18;324(7347):1183.
96. Shaw MJ, Beebe TJ, Jensen HL, Adlis SA. The use of monetary incentives in a community survey: impact on response rates, data quality, and cost. *Health Serv Res*. 2001 Feb;35(6):1339–46.
97. Health Canada. National eligible, due and overdue guidelines for immunization registries: draft recommendations from the canadian immunization registry network, data standards task group. *Can Commun Dis Rep*. 2004;30(6):53–60.
98. Hanley JA, Moodie E. Sample size, Precision and Power calculations: A unified approach. *J Biomet Biost*. 2011;2(5):1000124.
99. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011 Feb 20;30(4):377–99.
100. Clopper C-J, Pearson E-S. The use of confidence of fiducial limits illustrated in the case od the Binomial. *Biom Trust*. 1934;26(4):404–13.
101. Skov T, Deddens J, Petersen MR, Endahl L. Prevalence proportion ratios: estimation and hypothesis testing. *Int J Epidemiol*. 1998 Feb;27(1):91–5.
102. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol*. 2004 Apr 1;159(7):702–6.
103. Barros AJD, Hiraakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol*. 2003 Oct 20;3:21.
104. Deddens J, Peterson M. Approaches for estimating prevalence ratios. *Occup Env Med*. 2008;65:501–6.
105. VanderWele TJ, Shpitser I. A new criterion for confounder selection. *Biometrics*. 2011;67(4):1406–13.
106. Clifford M, Tsai C-L. The impact of model selection on inference in Linear regression. *Am Stat*. 1990;44(3):214–7.
107. Hernan MA, Robins JM. *Causal inference*. USA: Boca Raton: Chapman & Hall/ CRC, forthcoming.; 2017.

108. Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health*. 1998 Jan;88(1):15–9.
109. Benichou J, Palma M. Measures of Impact. In: *Handbook of epidemiology*. Second. Germany: Wolfgang Ahrens & Iris Pigeot; 2014. p. 2489.
110. Benichou J. A review of adjusted estimators of attributable risk. *Stat Methods Med Res*. 2001 Jun;10(3):195–216.
111. Greenland S. Interval estimation by simulation as an alternative to and extension of confidence intervals. *Int J Epidemiol*. 2004 Dec;33(6):1389–97.
112. Kovar JG, Rao JNK & Wu CFJ. Bootstrap and other methods to measure errors in survey estimates. 1988;16:25–45.
113. Efron B, Tibshirani R-J. *An introduction to the Bootstrap*. Chapman & Hall. United States of America; 1993.
114. Rickert DL, Shefer AM, Rodewald LE, McCauley MM. Counting the shots: a model for immunization screening and referral in nonmedical settings. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 1):1297–302.
115. Wallace AS, Mantel C, Mayers G, Mansoor O, Gindler JS, Hyde TB. Experiences with provider and parental attitudes and practices regarding the administration of multiple injections during infant vaccination visits: lessons for vaccine introduction. *Vaccine*. 2014 Sep 15;32(41):5301–10.
116. Smith LE, Amlôt R, Weinman J, Yiend J, Rubin GJ. A systematic review of factors affecting vaccine uptake in young children. *Vaccine*. 2017 Oct 27;35(45):6059–69.
117. Dubé È, Bessette L, Institut national de santé publique du Québec, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Table de concertation nationale en maladies infectieuses. Plan québécois de promotion de la vaccination [Internet]. Montréal, Qué.: Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique Québec; 2010 [cited 2017 May 5]. Available from: <http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3268856>
118. Ottawa (ON): Government of Canada. Canadian Immunization Registry Network. National Standards for Immunization Coverage Assessment: Recommendations from the Canadian Immunization Registry Network. [Internet]. 2015 [cited 2017 Jul 24]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/national-standards-immunization-coverage-assessment-recommendations-canadian-immunization-registry-network.html>
119. Institut de la statistique du Québec. Naissances et fécondité [Internet]. [cited 2017 Jun 9]. Available from: <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/naissance-fecondite/index.html>
120. Barker L, Luman E, Zhao Z, Smith P, Linkins R, Santoli J, et al. National, state, and urban area vaccination coverage levels among children aged 19-35 months--United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002 Aug 2;51(30):664–6.
121. Hull BP, McIntyre PB, Sayer GP. Factors associated with low uptake of measles and pertussis vaccines--an ecologic study based on the Australian Childhood Immunisation Register. *Aust N Z J Public Health*. 2001 Oct;25(5):405–10.

122. Gilbert NL, Gilmour H, Wilson SE, Cantin L. Determinants of non-vaccination and incomplete vaccination in Canadian toddlers. *Hum Vaccines Immunother.* 2017 Jun 3;13(6):1–7.
123. Borràs E, Domínguez A, Fuentes M, Batalla J, Cardeñosa N, Plasencia A. Parental knowledge of paediatric vaccination. *BMC Public Health.* 2009 May 27;9:154.
124. Zhao Z, Smith PJ. Trends in vaccination coverage disparities among children, United States, 2001-2010. *Vaccine.* 2013 May 1;31(19):2324–7.
125. Vandermeulen C, Roelants M, Theeten H, Van Damme P, Hoppenbrouwers K. Vaccination coverage and sociodemographic determinants of measles-mumps-rubella vaccination in three different age groups. *Eur J Pediatr.* 2008 Oct;167(10):1161–8.
126. Agence de la santé publique du Canada. Déterminants de la couverture vaccinale avant l'âge de 2 ans dans une cohorte de la population de la Région sanitaire d'Edmonton, Alberta [Internet]. 2008 [cited 2017 Mar 6]. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/08vol34/dr-rm3409a-fra.php>
127. Jacobson VJC, Szilagyi P. Patient reminder and patient recall systems to improve immunization rates. *Cochrane database systematic review.* Wiley Ltd.; 2009.
128. Wilson SE, Quach S, MacDonald SE, Naus M, Deeks SL, Crowcroft NS, et al. Methods used for immunization coverage assessment in Canada, a Canadian Immunization Research Network (CIRN) study. *Hum Vaccines Immunother.* 2017 Jul 14;1–9.
129. Suarez L, Simpson DM, Smith DR. Errors and correlates in parental recall of child immunizations: effects on vaccination coverage estimates. *Pediatrics.* 1997 May;99(5):E3.
130. Public Health Agency of Canada. Canadian immunization guide. [Internet]. [cited 2017 Mar 6]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/canadian-immunization-guide.html>.
131. Gust DA, Strine TW, Maurice E, Smith P, Yusuf H, Wilkinson M, et al. Underimmunization among children: effects of vaccine safety concerns on immunization status. *Pediatrics.* 2004 Jul;114(1):e16-22.
132. Daley MF, Glanz JM, Newcomer SR, Jackson ML, Groom HC, Lugg MM, et al. Assessing misclassification of vaccination status: Implications for studies of the safety of the childhood immunization schedule. *Vaccine.* 2017 Apr 4;35(15):1873–8.
133. Hambidge SJ, Phibbs SL, Chandramouli V, Fairclough D, Steiner JF. A stepped intervention increases well-child care and immunization rates in a disadvantaged population. *Pediatrics.* 2009 Aug;124(2):455–64.
134. Tozzi AE, Piga S, Corchia C, Di Lallo D, Carnielli V, Chiandotto V, et al. Timeliness of routine immunization in a population-based Italian cohort of very preterm infants: results of the ACTION follow-up project. *Vaccine.* 2014 Feb 7;32(7):793–9.
135. Luman ET, McCauley MM, Shefer A, Chu SY. Maternal characteristics associated with vaccination of young children. *Pediatrics.* 2003 May;111(5 Pt 2):1215–8.
136. Reading R, SurrIDGE H, Adamson R. Infant immunization and family size. *J Public Health Oxf Engl.* 2004 Dec;26(4):369–71.

137. Centers for disease control and prevention. National center for immunization and respiratory diseases. National immunization survey-child: A user's guide for the 2016 public-use data file.
138. Hull BP, Deeks SL, McIntyre PB. The Australian Childhood Immunisation Register-A model for universal immunisation registers? *Vaccine*. 2009 Aug 13;27(37):5054–60.
139. World health organization. World health organization vaccination coverage cluster surveys: reference manual. 2015.
140. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine*. 2005 Mar 31;23(19):2470–6.
141. Opel DJ, Mangione-Smith R, Taylor JA, Korfiatis C, Wiese C, Catz S, et al. Development of a survey to identify vaccine-hesitant parents: the parent attitudes about childhood vaccines survey. *Hum Vaccin*. 2011 Apr;7(4):419–25.
142. Jacobson Vann JC, Szilagyi P. Patient reminder and patient recall systems to improve immunization rates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD003941.
143. Institut national de santé publique du Québec, Groupe scientifique en immunisation, Kiely M, Sauvageau C, Boulianne N, Institut national de santé publique du Québec, et al. Avis du Groupe scientifique en immunisation sur les indicateurs des retards vaccinaux au Québec [Internet]. Montréal, Qué.: Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique Québec; 2011 [cited 2017 Oct 10]. Available from: <http://www.deslibris.ca/ID/229916>
144. Kiely M, Boulianne N, Talbot D, Ouakki M, Guay M, Landry M, et al. Impact of vaccine delays at the 2, 4, 6 and 12 month visits on incomplete vaccination status by 24 months of age in Quebec, Canada. *BMC Public Health*. À paraître;
145. Nilsson L, Lepp T, von Segebaden K, Hallander H, Gustafsson L. Pertussis vaccination in infancy lowers the incidence of pertussis disease and the rate of hospitalisation after one and two doses: analyses of 10 years of pertussis surveillance. *Vaccine*. 2012 May 2;30(21):3239–47.
146. Tiwari TSP, Baughman AL, Clark TA. First pertussis vaccine dose and prevention of infant mortality. *Pediatrics*. 2015 Jun;135(6):990–9.
147. Rothman K, Greenland S, Lash T. *Modern epidemiology*. Third Edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 758 p.
148. Dubé E, Vivion M, Sauvageau C, Gagneur A, Gagnon R, Guay M. "Nature Does Things Well, Why Should We Interfere?": Vaccine Hesitancy Among Mothers. *Qual Health Res*. 2016 Feb;26(3):411–25.
149. VanderWeele TJ, Hernán MA, Robins JM. Causal directed acyclic graphs and the direction of unmeasured confounding bias. *Epidemiol Camb Mass*. 2008 Sep;19(5):720–8.
150. Verstraeten T, Baughman AL, Cadwell B, Zanardi L, Haber P, Chen RT, et al. Enhancing vaccine safety surveillance: a capture-recapture analysis of intussusception after rotavirus vaccination. *Am J Epidemiol*. 2001 Dec 1;154(11):1006–12.
151. Capture-recapture and multiple-record systems estimation I: History and theoretical development. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. *Am J Epidemiol*. 1995 Nov 15;142(10):1047–58.

152. Capture-recapture and multiple-record systems estimation II: Applications in human diseases. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. *Am J Epidemiol.* 1995 Nov 15;142(10):1059–68.
153. Petersen ML, Sinisi SE, van der Laan MJ. Estimation of direct causal effects. *Epidemiol Camb Mass.* 2006 May;17(3):276–84.

Annexe 1

Définitions utilisées pour l'évaluation des couvertures vaccinales et des retards vaccinaux

Tableau A.1 Définitions des termes couramment utilisés pour l'estimation des couvertures vaccinales.

Couverture vaccinale complète	Un enfant est considéré avec un statut vaccinal complet s'il a reçu tous les vaccins recommandés au calendrier de vaccination, peu importe l'âge d'administration de ces vaccins. Le dénominateur inclut habituellement tous les enfants visés par la vaccination.
Couverture vaccinale complète pour l'âge	Un enfant est considéré avec un statut vaccinal complet s'il a reçu tous les vaccins recommandés au calendrier de vaccination avant un âge donné (par exemple avant 24 mois).
Couverture vaccinale complète et valide	Cet indicateur exclu les doses non valides en raison de leur administration trop précoce ou parce qu'elles n'ont pas respecté les intervalles minimaux du calendrier.
Couverture vaccinale complète et sans aucun retard	Un enfant est considéré avec un statut vaccinal complet s'il a reçu tous les vaccins recommandés au calendrier de vaccination à l'intérieur d'un délai suivant l'âge auquel les vaccins sont recommandés. Un délai d'un mois est habituellement utilisé. Au Québec, le délai utilisé est de 2 semaines.
Couverture vaccinale par antigènes et nombre de doses.	La couverture vaccinale est déterminée selon chacun des antigènes, ou des combinaisons d'antigènes ainsi que le nombre de doses.
Retard vaccinal	Un retard vaccinal survient lorsqu'un enfant reçoit un vaccin au-delà d'une période fixée suite à l'âge prévu au calendrier de vaccination. Souvent, les jours de retard sont comptabilisés à partir d'un mois suivant l'âge prévu au calendrier. Lorsqu'un vaccin est recommandé selon un intervalle de temps (ex. de 12 à 15 mois), les retards sont habituellement comptabilisés un mois suivant la fin de l'intervalle.
Indicateur : nombre de jours de retard	Correspond au nombre de jours pour lesquels l'enfant n'est pas adéquatement vacciné. Pour chacun des vaccins, cet indicateur est calculé par la différence entre la date d'administration d'une dose de vaccin et la date à laquelle cette dose est prévue au calendrier.
Indicateur : nombre moyen de jours de retard	Cet indicateur tient compte que plusieurs vaccins peuvent être administrés en retards. Il est calculé par la somme des jours pour lesquels l'enfant n'est pas adéquatement vacciné divisée par le nombre de vaccins prévus au calendrier.
Indicateur : proportion de jours de retard	Pour cet indicateur, le nombre maximum de jours qu'il est possible de cumuler pour chaque vaccin est calculé. Par exemple, la 1 ^{ère} dose de vaccin rotavirus prévue à 61 jours est considérée sans retard si elle est administrée avant 92 jours. Avant l'âge de 2 ans (730 jours), l'enfant peut donc accumuler 639 jours de retards (730 jours – 91 jours). Ce chiffre correspond au dénominateur. Le numérateur correspond à la somme des jours pour lesquels l'enfant n'est pas adéquatement vacciné.
Indicateur : catégories pour les retards	Les retards vaccinaux peuvent être classés selon la présence ou l'absence de retards. La durée des retards est également utilisée pour classer les enfants en retards. Les catégories souvent utilisées sont les retards de 1 à 6 mois et ceux de plus de 6 mois. Ces derniers sont définis comme des retards sévères.
Nouveau retard vaccinal	Un nouveau retard vaccinal est défini comme un retard à une dose alors que l'enfant avait reçu les doses précédentes sans retard.
Occasion manquée de vaccination	Une occasion manquée de vaccination survient lorsque les vaccins prévus lors d'une visite de vaccination, n'ont pas tous été administrés lors de cette même visite.

Annexe 2

Antigènes, nombre de doses requises et critères de validité pour le calcul des couvertures vaccinales complètes pour chaque cohorte

Tableau A.2 Nombre de doses et critères de validation par antigènes et pour chacune des cohortes.

Antigènes	Nombre de doses/critères de validité	
	Cohorte 1 an	Cohorte 2 ans
DCaT-P	3 doses - 1 ^{re} dose : âge min. d'adm. = 6 sem. - intervalle min. de 4 sem. entre les doses 1-2 et 2-3	4 doses - 1 ^{re} dose : âge min. d'adm. = 6 sem. - intervalle min. de 4 sem. entre les doses 1-2 et 2-3 - intervalle min. de 6 mois entre les doses 3-4
Hib ^a	3 doses - 1 ^{re} dose : âge min. d'adm. = 6 sem. - intervalle min. de 4 sem. entre les doses 1-2 et 2-3, ou Au moins 1 dose ≥ 12 mois	4 doses - 1 ^{re} dose : âge min. d'adm. = 6 sem. - intervalle min. de 4 sem. entre les doses 1-2 et 2-3 - intervalle min. de 6 mois entre les doses 3-4, ou Au moins 1 dose ≥ 12 mois
Rougeole	1 dose ≥ 12 mois^b	2 doses - 1 ^{re} dose âge min. d'adm. = 12 mois ^b - intervalle min. de 4 sem. entre ces deux doses
Rubéole-oreillons	1 dose	1 dose
Pneumocoque conjugué (Pneu-C)	3 doses - 1 ^{re} dose : âge min. d'adm. = 6 sem. - intervalle min. de 4 sem. entre les doses 1-2 et 2-3 - 3 ^e dose ≥ 12 mois, ou 2 doses ≥ 12 mois - 1 ^{re} dose : âge min. d'adm. = 12 mois ^b - intervalle min. de 8 sem. entre ces 2 doses	3 doses - 1 ^{re} dose : âge min. d'adm. = 6 sem. - intervalle min. de 4 sem. entre les doses 1-2 et 2-3 - 3 ^e dose ≥ 12 mois, ou 2 doses ≥ 12 mois - 1 ^{re} dose âge min. d'adm. = 12 mois ^b - intervalle min. de 8 sem. entre ces deux doses, ou 1 dose ≥ 24 mois (dans la mesure de la couverture vaccinale au moment de l'enquête)
MEN-C-C	1 dose ≥ 12 mois^b	1 dose ≥ 12 mois^b
Varicelle	NA	1 dose ≥ 12 mois^{bc}
Rotavirus	2 ou 3 doses^d - 1 ^{re} dose : âge min. d'adm. = 6 sem. - intervalle min. de 4 sem. entre les doses 1-2 et 2-3	2 ou 3 doses^d - 1 ^{re} dose : âge min. d'adm. = 6 sem. - intervalle min. de 4 sem. entre les doses 1-2 et 2-3

^a En avril 2014, le PIQ modifiait l'âge minimal pour l'administration de la dose de rappel du Hib lorsque l'enfant avait débuté la vaccination avant l'âge de 12 mois. Ce changement ne s'applique pas pour les enfants de l'enquête de 2014 qui devaient avoir déjà reçu la dose de rappel au moment de l'enquête.

^b Les vaccins prévus à 12 mois et qui ont été administrés dans les trois jours précédant l'âge recommandé étaient considérés valides(92).

^c Depuis mai 2013, afin de réduire le risque de convulsions fébriles lié à l'administration du vaccin RRO-Var, on donne le RRO seul à l'âge de 1 an et le RRO-Var à l'âge de 18 mois. Cette nouveauté concerne seulement la cohorte 1 an dans l'étude de 2014.

^d Le calendrier varie selon le vaccin utilisé : celui du Rotarix® comporte 2 doses alors que celui du RotaTeq® en comporte

Annexe 3
Calendrier de vaccination utilisé au Québec en 2016

Tableau A.3 Calendrier de vaccination utilisé au Québec en 2016

Âge	Vaccins*		
2 mois	DCaT-HB-VPI-HIB ⁽¹⁾	Pneu-C-13	Rota ⁽²⁾
4 mois	DCaT-HB-VPI-HIB	Pneu-C-13 ⁽³⁾	Rota ⁽²⁾
6 mois	DCaT-VPI-HIB	Inf ⁽⁴⁾	
1 an ⁽⁵⁾	RRO ⁽⁶⁾	Pneu-C-13	Men-C-C
18 mois	DCaT-HB-VPI-HIB	RRO-Var ⁽⁶⁾	
4 à 6 ans	DCaT-VPI	Var ⁽⁷⁾	
4 ^e année du primaire ⁽⁸⁾	HB ⁽⁹⁾	VPH (filles)	
14-16 ans ⁽¹⁰⁾	DCaT	Men-C-C	
Âge adulte	dcaT ⁽¹¹⁾		
50 ans	dT ou dcaT ⁽¹²⁾		
60 ans	Inf ⁽¹³⁾		
65 ans	Pneu-P-23		

*En gris les vaccins ciblés pour notre analyse.

(1) Programme de vaccination contre l'hépatite B des nourrissons nés depuis le 1er avril 2013, appliqué depuis le 1er juin 2013. Les nourrissons nés avant le 1er avril 2013 recevront le DCaT-VPI-Hib et seront vaccinés contre l'hépatite B en 4^e année du primaire.

(2) Calendrier à 2 ou 3 doses, à 2 mois d'intervalle, selon le vaccin utilisé

(3) Administrer à l'âge de 6 mois une dose additionnelle de Pneu-C-13 aux enfants à risque accru

(4) Administrer le vaccin contre la grippe à compter de l'âge de 6 mois, dès que le vaccin est disponible à l'automne, et ce, jusqu'à l'âge de 23 mois. Pour l'enfant qui reçoit le vaccin la 1^{re} année, administrer 2 doses à 4 semaines d'intervalle

(5) Administrer les vaccins le jour du 1^{er} anniversaire ou le plus tôt possible après ce jour.

(6) Depuis mai 2013, afin de diminuer le risque de convulsions fébriles, on administre le RRO à l'âge de 1 an, puis le RRO-Var à l'âge de 18 mois.

(7) Depuis avril 2016, une 2^e dose du vaccin contre la varicelle est recommandée à l'enfant né depuis le 1er avril 2009; cette dose est généralement administrée à l'âge de 4 à 6 ans.

(8) Programmes de vaccination contre l'hépatite B et les VPH (chez les filles) appliqués en milieu scolaire par le réseau des CSSS.

(9) Programme de vaccination contre l'hépatite B appliqué avec un vaccin HAHB.

(10) Programme de mise à jour de la vaccination, d'administration du DCaT et d'un rappel du vaccin contre le méningocoque de sérotype C (depuis septembre 2013) appliqué en milieu scolaire pendant la 3^e année du secondaire par le réseau des CSSS.

(11) Respecter un intervalle de 10 ans si une dose de DCaT a été administrée à l'adolescence. Par la suite, rappel de dT tous les 10 ans.

(12) Comme la majorité des adultes ne reçoivent pas leur rappel de dT tous les 10 ans, il est recommandé, à cet âge, de mettre à jour le statut vaccinal. Les adultes qui n'ont jamais reçu de dose du vaccin acellulaire contre la coqueluche devraient recevoir une seule dose de dcaT.

(13) Administrer ce vaccin annuellement

Annexe 4

Stratégie de recherche dans les bases de données pour la revue de littérature

Bases de données interrogées :

Pubmed

Par l'interface de recherche EBSCOhost :

Cinahl

Health policy reference center

Medline complete

Political science complete

Psychology and behavioral sciences collection

Psychinfo

Public affairs index

Socindex with full text.

Concept 1 : Couverture vaccinale

Langage naturel :

TI (vaccin* W0 (coverage* OR uptake*))

[date] : [nbr] résultats

MeSH :

MH ("vaccination coverage")

[date] : [nbr] résultats

Autre thésaurus :

[date] : [nbr] résultats

Concept 2 : Retard

Langage naturel :

TI (delay* OR "missed opportunit*" OR ontime OR time* OR timing)

[date] : [nbr] résultats

MeSH :

MH ("time factors")

[date] : [nbr] résultats

Autre thésaurus :

[date] : [nbr] résultats

Concept 3 : Vaccination

Langage naturel :

TI (immuni?ation* or immuni?e* or immuni?ing or vaccin*) OR AB (immuni?ation* or immuni?e* or immuni?ing or vaccin*)

[date] : [nbr] résultats

MeSH :

MM (Immunization OR "Immunization programs+" OR vaccines)

[date] : [nbr] résultats

Autre thésaurus :

[date] : [nbr] résultats

Concept 4 : Enfants

Langage naturel :

TI (baby OR babies OR boy\$1 OR child* OR girl\$1 OR infant* OR kid\$1 OR kindergarten* OR pediatric* OR preschool*) OR AB (baby OR babies OR boy\$1 OR child* OR girl\$1 OR infant* OR kid\$1 OR kindergarten* OR pediatric* OR preschool*)

[date] : [nbr] résultats

MeSH :

MM (infant+ OR child+)

[date] : [nbr] résultats

Autre thésaurus :

[date] : [nbr] résultats

Limites : type(s) de publication, géographique, chronologique, linguistique

Type(s) de publication :

Exemples de types de publication qui ne sont pas des sources primaires

Langage naturel :

((systematic OR state-of-the-art OR scoping OR literature) W0 (review OR reviews OR overview* OR assessment*)) OR "review* of reviews" OR meta-analy* OR metaanaly* OR ((systematic OR evidence) N1 assess*) OR "research evidence" OR syntheses OR metasynthe* OR meta-synthe*)

Descripteurs MeSH :

MH ("Review Literature as Topic" OR "Review" OR "Meta-Analysis as Topic" OR "Meta-Analysis")

Géographique :

Pays de l'OCDE (avec les principales villes canadiennes et américaines ainsi que les provinces et territoires canadiens)

(Canada* OR Canadi* OR Alberta* OR Calgary* OR Edmonton* OR "British Columbia*" OR Vancouver* OR Victoria* OR Manitoba* OR Winnipeg* OR "New Brunswick*" OR Fredericton* OR Moncton* OR Newfoundland* OR "New Foundland*" OR Labrador* OR "St John*" OR "Saint John*" OR "Northwest Territor*" OR Yellowknife* OR "Nova Scotia*" OR Halifax* OR Dalhousie* OR Nunavut* OR Igaluit* OR Ontario* OR Ontarian* OR Toronto* OR Ottawa* OR Hamilton OR Queen's OR McMaster* OR Kingston* OR Sudbury* OR "Prince Edward Island*" OR Charlottetown* OR Quebec* OR Montreal* OR McGill* OR Laval* OR Sherbrooke* OR Nunavik* OR Kuujuaq* OR Inukjuak* OR Puvirnitug* OR Saskatchewan* OR Saskatoon* OR Yukon* OR Whitehorse* OR America* OR USA* OR "United States*" OR "New York*" OR Chicago* OR Boston* OR "San Francisco*" OR "Los Angeles*" OR "New Orleans*" OR Philadelphia* OR Chile* OR Mexico* OR Europe* OR Austria* OR Belgium* OR "Czech Republic*" OR France* OR Paris* OR Germany* OR Berlin* OR "Great Britain*" OR Ireland* OR England* OR London* OR Scotland* OR Wales* OR "United Kingdom*" OR Greece* OR Athens* OR Hungary* OR Italy* OR Rome* OR Netherlands* OR Luxembourg* OR Poland* OR Portugal* OR Scandinav* OR Denmark* OR Estonia* OR Finland* OR Iceland* OR Norway* OR Sweden* OR "Slovak Republic*" OR Slovenia* OR Spain* OR Switzerland* OR Turkey* OR Israel* OR Australia* OR "New Zealand*" OR Japan* OR Korea*)

Chronologique :

(DT 2008-2018)

Linguistique :

LA (eng OR English OR fre OR French)

#	Question	Résultats
S18	S17 AND (Canada* OR Canadi* OR Alberta* OR Calgary* OR Edmonton* OR "British Columbia*" OR Vancouver* OR Victoria* OR Manitoba* OR Winnipeg* OR "New Brunswick*" OR Fredericton* OR Moncton* OR Newfoundland* OR "New Foundland*" OR Labrador* OR "St John*" OR "Saint John*" OR "Northwest Territor*" OR Yellowknife* OR "Nova Scotia*" OR Halifax* OR Dalhousie* OR Nunavut* OR Igaluit* OR Ontario* OR Ontarian* OR Toronto* OR Ottawa* OR Hamilton OR Queen's OR McMaster* OR Kingston* OR Sudbury* OR "Prince	994

	Edward Island* OR Charlottetown* OR Quebec* OR Montreal* OR McGill* OR Laval* OR Sherbrooke* OR Nunavik* OR Kuujuaq* OR Inukjuak* OR Puvirnituk* OR Saskatchewan* OR Saskatoon* OR Yukon* OR Whitehorse* OR America* OR USA* OR "United States*" OR "New York*" OR Chicago* OR Boston* OR "San Francisco*" OR "Los Angeles*" OR "New Orleans*" OR Philadelphia* OR Chile* OR Mexico* OR Europe* OR Austria* OR Belgium* OR "Czech Republic*" OR France* OR Paris* OR Germany* OR Berlin* OR "Great Britain*" OR Ireland* OR England* OR London* OR Scotland* OR Wales* OR "United Kingdom*" OR Greece* OR Athens* OR Hungary* OR Italy* OR Rome* OR Netherlands* OR Luxembourg* OR Poland* OR Portugal* OR Scandinav* OR Denmark* OR Estonia* OR Finland* OR Iceland* OR Norway* OR Sweden* OR "Slovak Republic*" OR Slovenia* OR Spain* OR Switzerland* OR Turkey* OR Israel* OR Australia* OR "New Zealand*" OR Japan* OR Korea*)	
S17	S16 AND (DT 2008-2018)	Afficher
S16	S15 AND LA (eng OR English OR fre OR French)	Afficher
S15	S11 AND S14	Afficher
S14	S12 OR S13	Afficher
S13	TI (baby OR babies OR boy\$1 OR child* OR girl\$1 OR infant* OR kid\$1 OR kindergarten* OR pediatric* OR preschool*) OR AB (baby OR babies OR boy\$1 OR child* OR girl\$1 OR infant* OR kid\$1 OR kindergarten* OR pediatric* OR preschool*)	Afficher
S12	MM (infant+ OR child+)	Afficher
S11	S3 OR S10	Afficher
S10	S8 OR S9	Afficher
S9	S5 N6 S7	Afficher
S8	S4 AND S6	Afficher
S7	TI (immune?ation* or immune?e* or immune?ing or vaccin*) OR AB (immune?ation* or immune?e* or immune?ing or vaccin*)	Afficher
S6	MM (Immunization OR "Immunization programs+" OR vaccines)	Afficher
S5	TI (delay* OR "missed opportunit*" OR ontime OR time* OR timing)	Afficher
S4	MM ("time factors")	Afficher
S3	S1 OR S2	Afficher
S2	TI (vaccin* W0 (coverage* OR uptake*))	Afficher
S1	MH ("vaccination coverage")	Afficher

Annexe 5 :
Résumé des estimés pour les déterminants des couvertures vaccinales et des retards vaccinaux identifiés dans la littérature

Tableau A.5 Résumé des facteurs indépendamment associés au statut vaccinal de l'enfant ou à la présence de retards vaccinaux*

	Rang de l'enfant dans la famille/taille de la famille	Type de famille/statut marital	Âge tardif au premier vaccin/occasions manquées	Type de vaccinateur (professionnel et lieu) ou nombre de vaccinateurs	Âge de la mère	Scolarité de la mère	Professionnel ayant assisté l'accouchement	Age gestationnel	Fréquentation d'un milieu de garde / mère au travail	Maladie modérée ou sévère	Zone de résidence	Origine ethnique/pays naissance
Réf. :												
Gilbert & al., 2017							RC pour vaccination incomplète coqueluche chez les enfants de 2 ans 1,92 pour niveau secondaire et moins versus université.					RC pour vaccination incomplète coqueluche chez les enfants de 2 ans de 3,10 pour enfants nés à l'extérieur du Canada versus nés au Canada
Bailly & al., 2017									RC pour retards chez enfants 2 à 24 mois de 2.4 pour mère au travail versus non au travail.			
Zhao & al., 2017	RC pour occasions manquées pour la 4 ^e dose de DCaT de 1,11 pour enfants 2 ^e rang et plus versus 1 ^{er} .		RC pour occasions manquées pour la 4 ^e dose de DCaT de 1,71 pour retard à la 1 ^{ère} dose de DCaT versus pas de retard	RC pour occasions manquées pour la 4 ^e dose de DCaT de 1,07 pour 2 vaccinateurs et plus versus 1.	RC pour occasions manquées pour la 4 ^e dose de DCaT de 1,08 pour âge de la mère ≤ 29 ans versus ≥ 30 ans							

	Rang de l'enfant dans la famille/taille de la famille	Type de famille/statut marital	Âge tardif au premier vaccin/occasions manquées	Type de vaccinateur (professionnel et lieu) ou nombre de vaccinateurs	Âge de la mère	Scolarité de la mère	Professionnel ayant assisté l'accouchement	Age gestationnel	Fréquentation d'un milieu de garde / mère au travail	Maladie modérée ou sévère	Zone de résidence	Origine ethnique/pays naissance
O'Donnell & al., 2017	RC statut vaccinal complet de 0,5 pour nombre d'enfants <18 ans dans le ménage ≥ 3 versus 1 RC pour retard ≥ 6 mois pour une ou des doses de 2,99 pour nombre d'enfants <18 ans dans le ménage ≥ 3 versus 1.		RC pour statut vaccinal complet de 5,85 pour 1 ^{er} vaccin sans retard vs en retard RC pour statut vaccinal complet de 0,15 pour non-administration simultanée ou à temps des vaccins prévus à 18 mois. RC pour retard ≥ 6 mois pour une ou des doses de 0,13 pour 1 ^{er} vaccin sans retard vs en retard RC pour retard ≥ 6 mois pour une ou des doses de 3,29 pour non-administration simultanée ou à temps des vaccins prévus à 18 mois.		RC pour retard ≥ 6 mois pour une ou des doses de 2,13 pour âge mère 26-39 ans versus >39 ans et de 2,77 pour < 26 ans versus >39 ans	RC pour statut vaccinal complet de 2,01 pour niveau d'éducation ≤12 ^e année vs études graduées. RC pour retard ≥ 6 mois pour une ou des doses de 0,43 pour niveau d'éducation ≤12 ^e année vs études graduées.						
Kiely & al., 2016	RC statut vaccinal incomplet de 3,1 pour rang ≥ 3 versus 1 ou 2		RC statut vaccinal incomplet de 2,9 pour occasion manquée et retard versui vaccins tous administrés à la même visite et aucun retard		RC pour statut incomplet de 1,7 pour âge de la mère ≥ 30 ans versus < 30 ans				RC pour statut incomplet de 2,3 pour enfants qui ne fréquente pas le service de garde versus ceux qui le fréquente.			RC pour statut incomplet de 2,2 pour mère née au Canada versus mère née à l'extérieur du Canada.

	Rang de l'enfant dans la famille/taille de la famille	Type de famille/statut marital	Âge tardif au premier vaccin/occasions manquées	Type de vaccinateur (professionnel et lieu) ou nombre de vaccinateurs	Âge de la mère	Scolarité de la mère	Professionnel ayant assisté l'accouchement	Age gestationnel	Fréquentation d'un milieu de garde / mère au travail	Maladie modérée ou sévère	Zone de résidence	Origine ethnique/pays naissance
Bell & al., 2015	RC statut incomplet pour nombre d'enfants dans le ménage à la naissance (référence=1) : 2 : 1,40 3 : 1,98 ≥4 : 3,24	RC pour statut incomplet de 1,58 pour non-mariée versus mariée RC pour déplacements dans la province dans les 2 ans suivant la naissance de l'enfant (référence= 0) 1 : 1,10 2 : 1,35 ≥ 3 : 1,69			RC pour statut incomplet selon âge (référence <21 ans) : 21-25 : 0,71 26-30 : 0,54 31-35 : 0,47 36-40 : 0,40 >40 : 0,44		RC pour statut incomplet pour accouchement avec sage-femme à la maison de 4,66 versus médecin.				RC pour statut vaccinal incomplet de 1,16 pour milieu rural versus urbain.	
Lemout & al., 2014	RT pour délai de 1,42 et 1,56 pour 3 ^e enfant versus seul dans la famille pour DCaT3 et RRO1 respectivement.			RT pour le délai de 2.12. 1,97 et 2,54 pour médecin généraliste versus clinique pour enfants (DTP1, DTP3 et MMR1 respectivement) RT pour le délai de 1,37 et 1,98 pour pédiatre versus clinique pour enfants (DTP3 et MMR1 respectivement)	RC pour le délai de 0,98 pour chaque augmentation d'une année d'âge de la mère (pour DTP3 et MMR1)							RT pour le délai de 1,30 à 1,40 selon le vaccin pour pays de naissance de la mère en dehors de l'Europe versus en Belgique

Robert & al., 2014	RC statut complet de 2 pour 1 enfant versus > 1			RC pour statut complet de 3,2 pour vaccination aux cliniques de santé de la mère et de l'enfant versus en dehors de ces cliniques.								RC pour statut complet de 0,5 pour pays de naissance de la mère en Belgique versus autre.
--------------------	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

	Rang de l'enfant dans la famille/taille de la famille	Type de famille/statut marital	Âge tardif au premier vaccin/occasions manquées	Type de vaccinateur (professionnel et lieu) ou nombre de vaccinateurs	Âge de la mère	Scolarité de la mère	Professionnel ayant assisté l'accouchement	Age gestationnel	Fréquentation d'un milieu de garde / mère au travail	Maladie modérée ou sévère	Zone de résidence	Origine ethnique/pays naissance
Babirye & al., 2012	RT pour retard de 1,84 pour chaque augmentation du nombre d'enfants par famille.	RT pour retard de 1,46 pour les femmes non-mariées versus mariées.					RT pour retard de 1,58 pour femmes qui n'ont pas accouché en centres de santé versus les autres					
Danis & al., 2010	RR statut complet de 0,71 pour nombre d'enfants ≥ 3 versus un seul. RR pour vaccination sans retards de 0,67 pour nombre d'enfants ≥ 3 versus un seul.				RR statut complet de 1,26 pour mères ≥ 25 ans versus mères <25 ans.							RC pour statut complet de 0,45 à 0,84 pour ceux appartenant à un groupe minoritaire versus ceux n'appartenant pas à un groupe minoritaire.
Zhang & al., 2008	RC statut complet pour DCaT de 0,64 pour chaque augmentation du nombre de frères et sœurs	RC statut complet pour DCaT de 0,47 pour mère monoparentale versus mariée			RC statut complet pour DCaT de 1,08 pour chaque augmentation d'une unité d'âge de la mère.		RC statut complet pour DCaT de 0,09 pour sage-femme versus médecin	RC statut complet pour DCaT de 0,69 pour âge gestationnel >42 semaines versus ≤ 42 semaines.				RC statut complet pour varicelle de 1,79 pour enfants des premières nations versus autres.
Gust & al., 2008	RC pour retard 3,46 pour 2-3 enfants dans le ménage versus 1	RC pour retard de 2,14 pour femmes non-mariées versus mariées										

Akmato v & al., 2008	RC pour retard pour DCaT et RRO de 0,78 > 2 ^e enfant versus 1 ^{er}	RC pour retard pour DCaT et RRO de 0,74 pour les femmes mariées versus non mariées										RC pour retard pour RRO de 1,27 si lieu de résidence en ville versus en campagne	
----------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

	Rang de l'enfant dans la famille/taille de la famille	Type de famille/statut marital	Âge tardif au premier vaccin/occasions manquées	Type de vaccinateur (professionnel et lieu) ou nombre de vaccinateurs	Âge de la mère	Scolarité de la mère	Professionnel ayant assisté l'accouchement	Age gestationnel	Fréquentation d'un milieu de garde / mère au travail	Maladie modérée ou sévère	Zone de résidence	Origine ethnique/pays naissance
Theeten & al., 2007	RC pour statut complet de 3.0 pour enfants vaccinés dans clinique de soins pour bébés et de 0,3 pour ceux vaccinés par médecin de famille versus par pédiatre.								RC pour statut complet pour DCaT et Hib de 2,3 et 2,4 respectivement pour les mères au travail à temps plein versus les mères qui ne travaillent pas.			
Dayan & al., 2006	RR pour retard pour vaccin DCaT4 de 1,32 pour 2 ^e enfant versus 1 ^{er} enfant					RC pour retard pour DCaT4 en retard de 0,68 pour secondaire complété versus aucune éducation					RR pour retard pour vaccin hépatite B 3 ^e dose de 0,70 pour vivre en région centrale vs au nord	
Fiks & al., 2006			RC pour retards à 24 mois de 4,54 pour retards à 3 mois versus aucun retard.									RC pour retards à 24 mois de 1,50 pour ethnies « autre » versus « blanc »,
Luman & al., 2005.	RC délai sévère de 1,8 pour ≥ 2 enfants dans la famille versus 1.	RC délai sévère de 1,3 pour mère non mariée versus mariée		RC délai sévère de 1,6 pour vaccination en milieu public versus en milieu privé		RC délai sévère de 2,3 pour éducation « secondaire » versus université						RC pour délai sévère de 1,3 pour origine ethnique de l'enfant non-hispanique noir versus hispanique blanc

Dombkowski & al., 2004	RC pour délai de 1-6 mois de 1,20 pour 2 enfants dans la famille versus 1 enfant.	RC pour délai de 1-6 mois de 0,75 pour famille avec 2 parents versus 1 parent				RC délai sévère (≥ 7 mois) de 0,70 pour éducation > secondaire versus \leq secondaire.						
Strine & al., 2003	RC statut complet pour DTP4 avant 24 mois de 1,5 pour 1 ^{er} enfant versus 2e ou plus.				RC statut complet DTP4 avant 24 mois de 1,7 pour âge mère ≥ 30 ans versus 20-29 ans.	RC statut complet DTP4 avant 24 mois de 1.4 pour éducation université versus <secondaire						RC statut complet DTP4 avant 24 mois de 1,4 pour enfant hispanique versus noir
Sabnis & al., 1998				RC pour occasions manquées de 3,46 pour vaccination en cliniques communautaires versus en milieu de pratique universitaire.						RC pour occasions manquées de 2,07 pour maladies fébriles mineures versus absence.		
Tangway & al., 1997				RR statut incomplet de 13,3 si vaccination en cabinet privé versus CLSC								

*Seulement les facteurs associés en analyses multivariées, excluant les facteurs associées aux connaissances, attitudes et croyance. RC = rapport de cote. RT : rapport de taux RR : risque relatif. DCaT : vaccin avec les composantes Diphtérie, la coqueluche acellulaire et tétanos. RRO : vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons. Hib : Vaccin contre l'*heamophilus Influenzae* de type b.

Annexe 6

Types d'erreurs dans les enquêtes et stratégies utilisées afin de les minimiser

Tableau A.6 Erreurs possibles dans les enquêtes tel que décrit par Dillman & al., (2014) et stratégies utilisées dans les enquêtes de couvertures vaccinales réalisées au Québec afin de minimiser leur possibilité

Erreurs dans les enquêtes	Stratégies utilisées dans les enquêtes de couverture vaccinale réalisées au Québec pour limiter ces erreurs
Couverture de la population source (biais de sélection)	<p>Les enfants sont sélectionnés aléatoirement à partir d'un fichier des personnes assurées (FIPA) de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Il s'agit d'une banque de données exhaustive qui comprend tous les enfants résidant au Québec.</p> <p>Les questionnaires sont transmis aux parents par la poste selon l'adresse fournie par la RAMQ.</p>
Échantillonnage	<p>Les tailles d'échantillons nécessaires ont été déterminées afin d'obtenir une précision de $\pm 3\%$ dans les estimations des couvertures vaccinales.</p>
Non réponse (biais de sélection)	<p>La collecte des données prévoit plusieurs contacts auprès des participants potentiels et de types différents (questionnaire papier, entrevue téléphonique).</p> <p>Lettres personnalisées expliquant les objectifs de l'étude et différentes à chacune des relances.</p> <p>Assurance de la confidentialité et la sécurité des données.</p> <p>Incitatifs financiers (5 \$) lors de l'envoi du questionnaire 1 et du questionnaire 3.</p> <p>Enveloppe de retour pré affranchie.</p> <p>Possibilité de compléter le questionnaire par internet.</p> <p>Attention portée sur les aspects visuels du questionnaire.</p>
Mesure (biais d'information)	<p>Le questionnaire utilisé est une copie des pages du carnet de vaccination.</p> <p>Les parents pouvaient envoyer une copie du carnet à l'équipe de recherche au besoin.</p> <p>Validation de l'information vaccinale auprès des vaccinateurs pour les enfants avec un statut vaccinal incomplet ou des données de vaccination non valides.</p>

Annexe 7 : Lien vers le questionnaire d'enquête utilisé en 2016

Lien pour accéder au questionnaire de l'enquête réalisée en 2016 (Voir annexe A).

https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2341_enquete_couverture_vaccinale_enfants_2016.pdf