

DÉCLARATION SUPPLÉMENTAIRE – Vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires de mammifères

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

Chapitre sur la grippe du Guide canadien
d'immunisation et Déclaration sur la vaccination
antigrippale pour la saison 2020-2021

PROTÉGER LES CANADIENS ET LES AIDER À AMÉLIORER LEUR SANTÉ



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

Canada 

**PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS,
À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.**

–Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the following title:

Supplemental statement – Mammalian Cell Culture-Based Influenza Vaccines

An Advisory Committee Statement (ACS)

National Advisory Committee on Immunization (NACI)

Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2020–2021

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Agence de la santé publique du Canada

Indice de l'adresse 0900C2

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Tél. : 613-957-2991

Sans frais : 1-866-225-0709

Télec. : 613-941-5366

ATS : 1-800-465-7735

Courriel : hc.publications-publications.sc@canada.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2020

Date de publication : août 2020

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : HP40-272/2020F-PDF

ISBN : 978-0-660-35645-7

Pub. : 200144

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils continus et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique.

En plus de la prise en compte du fardeau associé aux maladies et des caractéristiques vaccinales, l'ASPC a élargi le mandat du CCNI de façon à lui permettre d'inclure l'étude systématique des facteurs liés aux programmes dans la formulation de ses recommandations axées sur des données probantes. Cette initiative devrait aider le CCNI à prendre des décisions en temps opportun en ce qui a trait aux programmes de vaccination financés par les fonds publics à échelle provinciale et territoriale.

Les nouveaux facteurs que le CCNI devra examiner de façon systématique sont les suivants : économie, équité, éthique, acceptabilité et faisabilité. Au cours des années à venir, le CCNI s'emploiera à peaufiner ses approches méthodologiques dans le but de tenir compte de ces facteurs. Ce ne seront pas toutes ses déclarations qui exigeront une analyse approfondie de l'ensemble des facteurs programmatiques. Mais au fur et à mesure de la mise en œuvre de son mandat élargi, le CCNI produira des déclarations choisies qui incluront divers degrés d'analyses visant les programmes de santé publique.

L'ASPC confirme que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait homologuer les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit uniquement. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire de l'information contenue dans la présente déclaration supplémentaire du CCNI ..	4
I. Introduction	5
II. Méthodes	7
III. Vaccin	10
III.1 Préparation du vaccin antigrippal issu de cultures cellulaires de mammifères dont l'utilisation est autorisée au Canada	10
III.2 Efficacité potentielle et efficacité réelle du vaccin	10
III.3 Immunogénicité	13
III.4 Innocuité	14
IV. Discussion.....	18
V. Recommandation	20
Tableaux	22
Liste des abréviations	70
Remerciements.....	72
Références	73
Annexe A :	77
Annexe B : Caractéristiques des vaccins antigrippaux offerts au Canada, 2020–2021*	77

SOMMAIRE DE L'INFORMATION CONTENUE DANS LA PRÉSENTE DÉCLARATION SUPPLÉMENTAIRE DU CCNI

Les faits saillants suivants font ressortir l'information importante pour les vaccinateurs. Veuillez consulter le reste de la Déclaration supplémentaire pour obtenir plus de précisions.

1. Quoi

Flucelvax^{MD} Quad est un vaccin inactivé contre la grippe saisonnière, issu de cultures cellulaires de mammifères, dont l'utilisation a été autorisée récemment au Canada chez les adultes et les enfants âgés de 9 ans et plus.

2. Qui

La présente déclaration supplémentaire concerne la vaccination annuelle contre la grippe chez les adultes et les enfants qui ne présentent aucune contre-indication au vaccin antigrippal.

3. Comment

L'administration de Flucelvax^{MD} Quad peut être envisagée, en tant que vaccin quadrivalent contre la grippe, chez les adultes et les enfants âgés de 9 ans et plus dans le cadre de la vaccination annuelle contre la grippe.

4. Pourquoi

Flucelvax^{MD} Quad est jugé efficace, immunogène et sans danger pour les adultes et les enfants âgés de 9 ans et plus, et il présente un profil d'immunogénicité et d'innocuité semblable à celui des vaccins antigrippaux à base d'œufs déjà autorisés au Canada et à Flucelvax^{MD}. C'est un vaccin antigrippal trivalent issu de cultures cellulaires qui a été autorisé aux États-Unis (É.-U.) et pour lequel l'autorisation n'a jamais été demandée au Canada. Flucelvax^{MD} Quad peut conférer une plus vaste protection contre la grippe de type B, comparativement aux autres vaccins antigrippaux trivalents présentement offerts sur le marché.

I. INTRODUCTION

La grippe est une infection virale qui, selon les estimations, causerait environ 12 200 hospitalisations⁽¹⁾ et 3 500 décès⁽²⁾ par année au Canada. Chez l'humain, la grippe est principalement causée par deux types de virus : le type A, classé en sous-types selon la présence de deux protéines de surface, l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA), et le type B qui regroupe deux lignées distinctes sur le plan antigénique, soit B/Yamagata et B/Victoria. Les vaccins contre la grippe saisonnière sont soit trivalents, soit quadrivalents. Les vaccins antigrippaux trivalents contiennent deux souches de type A et une souche de type B, tandis que les vaccins antigrippaux quadrivalents renferment les trois souches contenues dans les vaccins trivalents et une souche de type B de l'autre lignée. Chaque année, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) publie une déclaration sur les vaccins contre la grippe saisonnière, laquelle renferme des recommandations et des directives sur l'utilisation des vaccins antigrippaux pour la saison grippale à venir.

La production d'un vaccin antigrippal utilisant la technologie de culture de cellules de mammifères est une technique novatrice qui permet d'améliorer l'évolutivité et la stérilité des processus de fabrication. Il s'agit donc d'une solution qui pourrait se révéler très utile pour éliminer certains problèmes et certaines faiblesses qui sont associés à la production de vaccins à base d'œufs⁽³⁻⁶⁾. Les systèmes de culture de cellules sont plus rapides et plus robustes, génèrent des produits d'une plus grande pureté et sont associés à un moins grand risque de problèmes de production, comparativement à la fabrication de vaccins à base d'œufs. L'échéancier de production pour la fabrication de vaccins issus de culture de cellules est plus souple que celui des vaccins à base d'œufs, car les cellules sont congelées et stockées, et l'amplification du virus repose principalement sur la capacité des bioréacteurs⁽³⁻⁵⁾. Le recours à la technologie de culture de cellules pour la fabrication des vaccins antigrippaux offre des avantages supplémentaires, notamment une réduction de la contamination microbiologique et chimique attribuable à l'utilisation d'un système de production fermé, une efficacité potentiellement plus élevée des vaccins, par rapport aux vaccins antigrippaux classiques à base d'œufs, puisqu'on évite les mutations adaptatives qui peuvent survenir lors de la culture sur des œufs, et une production de vaccins à grande échelle plus rapide⁽³⁻⁷⁾. Toutefois, au moment de l'élaboration de la déclaration, les infrastructures et l'expérience sont insuffisantes, quant à la plateforme de production des vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires, et les coûts des vaccins ainsi produits sont généralement plus élevés, comparativement à ceux des vaccins à base d'œufs.

Flucelvax^{MD} Quad (Seqirus Inc.) est un vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza sous-unitaire, issu de cultures cellulaires de mammifères (VIL4-cc), dont l'utilisation a été autorisée au Canada, le 22 novembre 2019, chez les adultes et les enfants âgés de 9 ans et plus⁽⁸⁾. Flucelvax^{MD} Quad (également autorisé sous le nom de Flucelvax^{MD} Tetra dans d'autres pays) est fabriqué au moyen de virus propagés dans des lignées cellulaires de mammifères (cellules rénales canines Madin-Darby [MDCK] 33016-PF) et adaptés de manière à pouvoir croître en suspension dans un milieu de culture. L'autorisation de Flucelvax^{MD} Quad exige l'émission d'une déclaration supplémentaire du CCNI, car il s'agit du premier et du seul vaccin antigrippal issu de cultures cellulaires de mammifères offert au Canada. En outre, le CCNI n'a encore émis aucune recommandation quant à ce type de vaccin pour aucune population.

Flucelvax^{MD} Quad s'appuie sur les essais cliniques portant sur son prédécesseur, Flucelvax^{MD} (marque déposée sous le nom d'Optaflu^{MD} dans l'Union européenne, en Australie et en Suisse), un vaccin antigrippal trivalent inactivé et cultivé en cellules mis au point par Novartis Vaccines

and Diagnostics, Inc. (actuellement exploitée sous le nom de Seqirus Inc.). Flucelvax^{MD} est le premier vaccin antigrippal inactivé dérivé de cultures cellulaires de mammifères ayant été commercialisé. Son utilisation a été approuvée chez les adultes en Europe, sous le nom commercial Optaflu^{MD} (de 2007 à 2017); il est autorisé aux É.-U. sous le nom Flucelvax^{MD} (depuis 2012). À l'origine, les mêmes virus vaccinaux candidats (VVC) dérivés des œufs ont été utilisés pour la production de Flucelvax^{MD} que pour la fabrication des vaccins à base d'œufs, mais cette fois, ils ont été cultivés dans des cellules de mammifères. Le 31 août 2016, Seqirus Inc. recevait l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) des É.-U. pour l'utilisation de VVC ayant été isolés et propagés dans des cellules MDCK dans la fabrication de vaccins antigrippaux quadrivalents inactivés issus de cultures cellulaires⁽⁹⁾. Cette approbation a permis de produire des virus vaccinaux contre la grippe entièrement dérivés de cellules, de l'isolation initiale du virus à la fabrication complète du vaccin. Le vaccin Flucelvax^{MD} Quad (produit des É.-U.) de la saison grippale 2017-2018 est le premier vaccin à avoir été mis au point à partir de VVC de type A(H3N2) produits exclusivement en ayant recours à la culture de cellules, alors que les VVC de souches A(H1N1) et B étaient dérivés des œufs⁽⁴⁾. Pour le vaccin Flucelvax^{MD} Quad de la saison 2018-2019, les VVC de souches A(H3N2) et B étaient dérivés de la lignée de cellules mammifères, alors que les VVC de type A(H1N1) étaient encore issus d'œufs. La préparation quadrivalente de Flucelvax^{MD} de la saison grippale 2019-2020 a été fabriquée en utilisant des VVC pour les quatre virus grippaux, tous dérivés uniquement de lignées de cellules mammifères. On a émis l'hypothèse voulant que la propagation de VVC dans des cellules de mammifères pouvait améliorer l'EV, comparativement aux vaccins antigrippaux à base d'œufs autorisés, en réduisant le risque de dérives et de modifications antigéniques ayant lieu dans l'HA des virus de la grippe humaine durant l'isolation, l'adaptation et la propagation dans les œufs^(4,6,10).

Objectif des lignes directrices

Cette déclaration supplémentaire d'un comité consultatif a pour but d'examiner les données probantes dont on dispose sur l'efficacité potentielle (EP), l'efficacité réelle (ER), l'immunogénicité et l'innocuité de Flucelvax^{MD} Quad, et d'émettre des recommandations sur son utilisation au Canada chez les adultes et les enfants.

II. MÉTHODOLOGIE

En bref, voici les étapes générales de la préparation d'une déclaration du comité consultatif du CCNI :

1. La synthèse de l'ensemble de données probantes sur les avantages et les effets néfastes, en tenant compte de la qualité des données probantes et de l'ampleur des effets observés.
2. La transposition des données probantes en recommandations.

De plus amples renseignements sur la méthodologie du CCNI reposant sur les données probantes sont disponibles dans *Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes – Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation*, RMTc, janvier 2009, accessible au : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/acs-1/index-fra.php>

Une revue systématique de la littérature a été effectuée pour recueillir des données probantes visant à appuyer les recommandations du CCNI quant à l'utilisation de Flucelvax^{MD} Quad, laquelle est autorisée au Canada chez les adultes et les enfants âgés de 9 ans et plus. Les vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires de mammifères sont approuvés par la FDA des É.-U. chez les adultes et les enfants de 4 ans et plus depuis la saison grippale 2013-2014 (six ans), et on dispose actuellement de données sur l'ER, l'immunogénicité et l'innocuité de ces vaccins pour ce groupe d'âge. La méthodologie de l'examen systématique a été élaborée en collaboration avec le Groupe de travail sur l'influenza (GTI) du CCNI et définie *a priori* dans un protocole écrit qui comprend les questions d'analyse, la stratégie de recherche, les critères d'inclusion et d'exclusion, et l'évaluation de la qualité.

Question de recherche

Quelles sont l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité de Flucelvax^{MD} Quad chez les personnes âgées de 4 ans et plus?

P (population) :	Adultes et enfants (≥ 4 ans)
I (intervention) :	Vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires de mammifères
C (comparaison) :	Vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à base d'œufs et à dose normale (VII4-SD), vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à dose standard (VII3-SD), vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à haute dose (VII3-HD) ou avec adjuvant (VII3-Adj), vaccin sous-unitaire trivalent inactivé contre l'influenza issu de cultures cellulaires de mammifères (VII3-cc), placebo ou aucun comparateur
O (résultats) :	Efficacité potentielle, efficacité réelle, immunogénicité et innocuité

La stratégie de recherche a été élaborée à partir de la question de recherche et de l'approche PICO illustrée ci-dessus, en collaboration avec un bibliothécaire de la Bibliothèque de la santé de Santé Canada et de l'ASPC (stratégie de recherche fournie sur demande). Les recherches ont été effectuées dans les bases de données électroniques Embase, MEDLINE, Scopus, ProQuest Public Health et ClinicalTrials.gov pour trouver des articles de recherche principale et des études de cas, depuis la création des bases de données jusqu'au 12 février 2019. Des essais cliniques enregistrés et la littérature grise des autorités internationales de santé publique et des Groupes techniques consultatifs nationaux pour la vaccination ont également été pris en compte. Les recherches ont été limitées aux articles publiés en anglais et en français en raison des compétences linguistiques des examinateurs. De plus, un examinateur a procédé à une recherche manuelle dans les listes de références des études évaluées afin de repérer d'autres publications pertinentes. Deux examinateurs ont filtré séparément les titres et les résumés des dossiers extraits des bases de données interrogées en vue d'établir leur admissibilité potentielle. Le texte intégral des dossiers jugés potentiellement admissibles a été obtenu et a fait l'objet d'un examen plus approfondi par les deux examinateurs à des fins possibles d'inclusion. Consultez l'Annexe A pour voir le diagramme de processus PRISMA.

Un examinateur a extrait les données des études incluses dans un tableau des données probantes à l'aide d'un modèle d'extraction des données mis à l'essai conçu pour recueillir des renseignements sur le plan d'étude, la population et les résultats d'intérêt. Un deuxième examinateur indépendant a validé les données extraites en vérifiant les désaccords ou les irrégularités résolus au moyen de discussions et de consensus. Le niveau de données probantes (c.-à-d., plan de l'étude) et la qualité méthodologique des études admises ont fait l'objet d'une évaluation indépendante par deux examinateurs qui se sont fondés sur la méthodologie d'étude indiquée à l'aide de paramètres propres au plan d'étude présentés par Harris et ses collaborateurs (2001)⁽¹¹⁾ et adoptés par le CCNI pour évaluer la validité interne de chaque étude. Les désaccords et les irrégularités ciblés au moment de l'extraction des données et de l'évaluation de la qualité ont été résolus au moyen de discussions et de consensus. La synthèse des connaissances a été effectuée par AS et JP, et supervisée par le GTI.

Les études retenues devaient satisfaire aux critères suivants :

1. Population ou sous-population à l'étude comprenant des personnes âgées de 4 ans et plus;
2. Études évaluant l'EP et l'ER, l'immunogénicité ou l'innocuité de Flucelvax^{MD} Quad, ou l'innocuité de Flucelvax^{MD};
3. Études de recherche principales tirées de la littérature scientifique revue par des pairs;
4. Études de cas et série de cas;
5. Essais cliniques enregistrés et littérature grise des autorités internationales de santé publique;
6. Études publiées en anglais ou en français.

Toute étude remplissant un ou plusieurs des critères suivants était exclue :

1. Études ne présentant aucune donnée sur : l'EP, l'ER, l'immunogénicité ou l'innocuité de Flucelvax^{MD} Quad, ou sur l'innocuité de Flucelvax^{MD};

2. Études publiées dans une autre langue que l'anglais ou le français;
3. Études ne portant pas sur des humains ou études *in vitro*;
4. Articles non tirés d'études de recherche principales;
5. Éditoriaux, articles d'opinion, commentaires ou reportages;
6. Études économiques, lignes directrices de pratique clinique, conférences de concertation, rapport d'évaluation des technologies de la santé;
7. Thèses de doctorat, mémoires de maîtrise ou résumés de conférence.

Flucelvax^{MD} Quad possède des composantes communes à celles de Flucelvax^{MD} (la préparation trivalente) et est produit à l'aide de la même plateforme de fabrication MDCK^(12, 13). Par conséquent, les études évaluant l'innocuité de Flucelvax^{MD} ont également été incluses dans cet examen de la littérature *a posteriori* afin de compléter la base de données probantes sur les résultats d'innocuité. Les vaccins trivalents de spécialité (c.-à-d., le [VII3-HD] et le vaccin trivalent inactivé contre l'influenza avec adjuvant [VII3-Adj]) ont aussi été ajoutés à titre de comparateurs *a posteriori*, car ces comparaisons auraient été exclues, à l'origine, puisqu'il n'existe actuellement aucune préparation quadrivalente comparable à ces vaccins.

Élaboration des recommandations

À la suite de l'évaluation critique des études individuelles, des tableaux récapitulatifs dans lesquels la qualité des données probantes est indiquée, d'après la hiérarchie méthodologique du CCNI ([Tableaux 4 et 5](#)), ont été élaborés, et les recommandations proposées quant à l'utilisation du vaccin ont été établies. Les données probantes et les recommandations proposées ont été examinées par le GTI du CCNI en juillet 2019, et par le Groupe de travail sur l'innocuité des vaccins du CCNI en août 2019. Le président du GTI et la conseillère technique (AS) de l'ASPC ont présenté les données probantes et les recommandations proposées au CCNI le 25 septembre 2019. À la suite de l'examen approfondi des données probantes, le CCNI a approuvé la recommandation contenue dans la présente déclaration en date du 16 décembre 2019. Les considérations pertinentes, la justification des décisions particulières et les lacunes dans les connaissances sont décrites dans les sections suivantes.

III. VACCIN

III.1 Préparation du vaccin antigrippal issu de cultures cellulaires de mammifères dont l'utilisation est autorisée au Canada

Flucelvax^{MD} Quad est un vaccin antigrippal sous-unitaire préparé à partir de VVC isolés et propagés dans une lignée cellulaire MDCK. Il est autorisé sous forme de suspension pour injection intramusculaire (IM) en seringue unidose préremplie sans aiguille de 0,5 mL, et en fiole multidose de 5 mL contenant 10 doses (0,5 mL chaque dose). Pour obtenir plus de renseignements sur Flucelvax^{MD} Quad, consultez la monographie de produit⁽⁸⁾.

Tableau 1. Caractéristiques du vaccin antigrippal Flucelvax^{MD} Quad

Voie d'administration	Posologie	Ingrédients non médicinaux
Intramusculaire (IM)	Chaque dose de 0,5 mL de produit contient 15 mcg d'hémagglutinine (HA) de chacune des quatre souches du virus de la grippe contenues dans le vaccin.	Phosphate disodique dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de potassium, dihydrogénophosphate de potassium, chlorure de sodium, thimérosal (seulement dans les fioles multidoses) et eau pour injections. Chaque dose peut également contenir une quantité résiduelle des ingrédients suivants : Bêta-propiolactone, bromure de cétyltriméthylammonium et polysorbate 80.

III.2 Efficacité potentielle et efficacité réelle du vaccin

Aucune étude sur l'EP de Flucelvax^{MD} Quad n'a été ciblée, et les études évaluant l'EP de Flucelvax^{MD} dépassaient la portée de cette revue.

Quatre études recensées, dont deux études revues par des pairs et deux études non revues par des pairs, visaient à évaluer l'ER de Flucelvax^{MD} Quad⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. De ces quatre études, deux étaient de bonne qualité^(15, 16), alors que la qualité des deux autres études^(14,17) n'a pas pu être évaluée puisque ces dernières ont été publiées sous forme de résumés de conférence ou d'affiches. Parmi les préoccupations communes relatives à la qualité des données probantes, on comptait notamment les facteurs de confusion résiduels potentiels ou non évalués, même après des ajustements statistiques⁽¹⁴⁻¹⁷⁾, ainsi qu'une mauvaise classification de l'exposition et des résultats^(14,16). La section suivante présente les principaux résultats sur l'ER tirés de l'ensemble de ces études; des détails additionnels sur les caractéristiques et les résultats de l'étude sont présentés dans le [Tableau 6](#).

III.2.1 Efficacité réelle contre la grippe

Deux études évaluaient l'efficacité vaccinale (EV) du V14-cc, comparativement à celle du V1 à base d'œufs, contre une grippe confirmée en laboratoire durant la saison grippale 2017–2018

aux É.-U. La première était une étude revue par des pairs réalisée par DeMarcus et ses collaborateurs. (2019). Elle utilisait une méthode cas témoins avec témoins négatifs et était menée par le *Department of Defense Global Respiratory Pathogen Surveillance Program* des É.-U.⁽¹⁵⁾. L'étude de DeMarcus et ses collaborateurs (2019) portait sur des bénéficiaires de soins de santé du Department of Defense (DoD) (sauf les militaires) âgés de 6 mois à 94 ans (âge médian : 13 ans) qui se sont rendus dans un centre de traitement militaire en raison de symptômes d'un syndrome grippal (SG) et chez qui on a prélevé un échantillon dans les voies respiratoires entre le 1^{er} octobre 2017 et le 28 avril 2018. Les personnes ayant obtenu un résultat positif pour la grippe après un test RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*), une culture virale ou les deux ont été classées comme des cas de grippe, alors que les personnes ayant obtenu des résultats négatifs étaient considérées comme des témoins⁽¹⁵⁾. La deuxième étude, de Klein et ses collaborateurs (2018), qui n'était pas revue par des pairs, est une analyse rétrospective de cohortes portant sur l'EV contre la grippe de type A(H3N2) confirmée par PCR chez les membres de Kaiser Permanente en Californie du Nord âgés de 4 à 64 ans⁽¹⁷⁾.

Les résultats de l'étude de DeMarcus et ses collaborateurs (2019) ont révélé que la probabilité d'avoir une grippe confirmée en laboratoire n'était pas significativement différente, du point de vue statistique, entre les personnes ayant reçu le VII4-cc et celles ayant reçu le VII à base d'œufs (préparation trivalente ou quadrivalente). Les auteurs ont effectué des sous-analyses par sous-type de grippe et par groupe d'âge, et ils ont conclu que la probabilité d'avoir la grippe de type A(H1N1)pdm09 était plus élevée en général pour les personnes à charge de DoD (rapport de cotes [RC] = 2,0; IC à 95 % : 1,1 % à 3,6 %) et chez les enfants (RC = 2,9; IC à 95 % : 1,3 % à 6,3 %) qui avaient reçu le VII4-cc, comparativement à ceux qui avaient reçu un VII à base d'œufs⁽¹⁵⁾. La probabilité d'avoir la grippe de type A(H3N2) s'est révélée plus faible en général et chez les adultes qui ont reçu le VII4-cc, comparativement au VII à base d'œufs, mais les résultats n'ont pas atteint le seuil de signification statistique⁽¹⁵⁾. Toutes les autres estimations n'ont démontré aucune différence statistiquement significative entre les deux types de vaccin⁽¹⁵⁾.

Les résultats de l'étude de Klein et ses collaborateurs ont révélé que le VII4-cc et le VII à base d'œuf (trivalent – reçu par 86,2 % des membres – ou quadrivalent) présentaient tous deux une ER relativement faible quant au risque de grippe confirmée en laboratoire durant la saison grippale 2017–2018. Les auteurs n'ont observé aucune différence statistiquement significative dans l'EV contre la grippe de type A confirmée en laboratoire chez les personnes ayant reçu le VII4-cc et celles ayant reçu le VII à base d'œufs (EVr ajustée = 6,8 %; IC à 95 % : - 11,2 % à 21,9 %; $p = 0,43$)⁽¹⁷⁾. L'EV absolue ajustée chez les sujets ayant reçu le VII4-cc était de 30,2 % (IC à 95 % : 17,1 % à 41,3 %; $p < 0,0001$), et de 17,9 % (IC à 95 % : 12,1 % à 23,3 %; $p < 0,0001$) chez les sujets ayant reçu le VII4 ou le VII3 à base d'œufs⁽¹⁷⁾.

III.2.2 Efficacité réelle dans la prévention des interactions en matière de soins de santé attribuables à la grippe

Une étude d'Izurieta et ses collaborateurs (2018) visait à évaluer l'EV du VII4-cc, comparativement à celle de quatre autres vaccins antigrippaux à base d'œufs (VII quadrivalent à base d'œufs à dose standard [VII4-SD], VII3 à base d'œufs, VII3-Adj à base d'œufs et VII3-HD à base d'œufs) pour prévenir les interactions en matière de soins de santé attribuables à la grippe (c.-à-d., consultations en cabinet et à l'hôpital). Les consultations en cabinet en lien avec la grippe étaient définies comme des visites au cabinet du médecin dans la collectivité et des consultations externes à l'hôpital ayant mené à la réalisation rapide d'un test de dépistage de la grippe par le professionnel de la santé et à la prescription d'un traitement par l'oseltamivir (à raison de 75 mg 2 f.p.j. pendant 5 jours) dans les deux jours suivant le test⁽¹⁶⁾. Les consultations à l'hôpital étaient

définies comme des hospitalisations et des visites au service des urgences durant lesquelles un code de la grippe (Classification internationale des maladies et des causes de décès, dixième révision, modifications cliniques) a été attribué. Cette étude rétrospective de cohortes s'appuie sur des dossiers médicaux électroniques (DMÉ) fournissant des données sur l'inscription au programme de rémunération à l'acte de Medicare, parties A et B, dans les 6 mois précédant la vaccination, les soins aux patients hospitalisés et aux patients externes, les consultations au cabinet du médecin et les médicaments d'ordonnance pour les bénéficiaires de Medicare âgés de 65 ans et plus qui ont reçu un vaccin antigrippal durant la saison 2017–2018⁽¹⁶⁾. Les estimations ont été ajustées au moyen de la pondération par probabilité inverse de traitement, et des pondérations ont été dérivées des scores de propension⁽¹⁶⁾. L'efficacité vaccinale relative (EVr) était définie comme la différence entre les consultations à l'hôpital relatives à une infection par le virus de la grippe chez les personnes ayant reçu le VII4-cc et celles chez les personnes ayant reçu un vaccin à base d'œufs.

Dans le cadre d'une comparaison bilatérale, le VII4-cc s'est montré significativement plus efficace, du point de vue statistique, dans la prévention des consultations en cabinet (EVr = 10,5 %; IC à 95 % : 6,8 % à 14,0 %) et des consultations à l'hôpital (EVr = 10,0 %; IC à 95 % : 7,0 % à 13,0 %), comparativement au VII4-SD à base d'œufs⁽¹⁶⁾. Dans une analyse comparant ce vaccin à quatre autres préparations à base d'œufs, le VII4-cc s'est montré significativement plus efficace ($p \leq 0,05$), du point de vue statistique, dans la prévention des consultations en cabinet, comparativement au VII4-SD et au VII3-Adj à base d'œufs, et dans la prévention des hospitalisations et des consultations externes, comparativement au VII3-SD, au VII4-SD et au VII3-Adj à base d'œufs⁽¹⁶⁾. De plus, le VII4-cc s'est montré significativement plus efficace, du point de vue statistique, dans la prévention des consultations en cabinet, comparativement au VII3-HD à base d'œufs, mais non dans la prévention des hospitalisations et des consultations à l'hôpital⁽¹⁶⁾.

III.2.3 Efficacité réelle contre le syndrome grippal

Une étude qui a été récemment acceptée à des fins de publication visait à évaluer l'ER de Flucelvax^{MD} Quad dans la prévention du SG⁽¹⁴⁾. Boikos et ses collaborateurs (2018) ont mené une étude rétrospective de cohortes aux États-Unis durant la saison grippale 2017–2018 dans le but de déterminer l'EVr de Flucelvax^{MD} Quad par rapport aux vaccins antigrippaux quadrivalents inactivés à base d'œufs à dose standard contre le SG (d'après la définition du code de la CIM (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes) du Armed Forces Health Surveillance Centre [AFHSC], partie B)⁽¹⁸⁾ chez les personnes âgées de 4 ans et plus⁽¹⁴⁾. Les estimations de l'EVr étaient fondées sur les données relatives aux soins primaires en situation réelle tirées des DMÉ de patients âgés de 4 ans et plus ayant reçu le vaccin Flucelvax^{MD} Quad ($n = 92\,192$) ou le VII4-SD à base d'œufs ($n = 1\,255\,983$). D'après les résultats, Flucelvax^{MD} Quad s'est révélé significativement plus efficace, du point de vue statistique, que le VII4-SD à base d'œufs dans la prévention du SG⁽¹⁴⁾. Son EVr estimée contre le SG était de 36,2 % (IC à 95 % : 26,1 % à 44,9 %; $p < 0,001$) après ajustement en fonction des différences d'âge, de sexe, d'état de santé et de région géographique entre les deux groupes exposés⁽¹⁴⁾. Les résultats d'une analyse de la sensibilité utilisant des scores de propension étaient cohérents en matière d'orientation et de signification statistique, comparativement à l'estimation ajustée (EVr appariée selon le score de propension = 19,3 %; IC à 95 % : 9,5 % à 28,0 %)⁽¹⁴⁾. Par contre, en stratifiant les données selon l'âge, on constate que Flucelvax^{MD} Quad s'est montré significativement plus efficace, du point de vue statistique, que le VII4-SD à base d'œufs pour la prévention du SG chez les adultes âgés de 18 à 64 ans (EVr appariée selon le score de propension = 26,8 %; IC à 95 % : 14,1 % à 37,6 %; $p < 0,001$), sans toutefois atteindre le seuil

de signification statistique chez les enfants de 4 à 17 ans (EVr appariée selon le score de propension = 18,8 %; IC à 95 % : -53,9 % à 57,2 %) ou chez les adultes de 65 ans et plus (EVr appariée selon le score de propension = -7,3 %; IC à 95 % : -51,6 % à 24,0 %)⁽¹⁴⁾.

III.3 Immunogénicité

Les organismes de réglementation du Canada, des États-Unis et d'Europe acceptent les essais de non-infériorité en matière d'immunogénicité qui comparent la réponse anticorps à l'inhibition de l'hémagglutination (IH) du nouveau vaccin à celle d'un vaccin existant autorisé, ou les essais contrôlés par placebo en matière d'immunogénicité qui évaluent la réponse anticorps à l'IH du nouveau vaccin. Les essais de non-infériorité et contrôlés par placebo en matière d'immunogénicité sont souvent jugés suffisants par les autorités réglementaires lorsqu'il existe des données de rapprochement afin de faire corrélérer les résultats d'immunogénicité à la protection clinique, ou lorsque les nouveaux vaccins sont très semblables aux vaccins déjà autorisés. Les évaluations sérologiques fondées sur la moyenne géométrique des titres (MGT) des anticorps IH utilisées par les organismes réglementaires sont : le ratio de la MGT, le taux de séroprotection et le taux de séroconversion. La FDA des É.-U. a publié les définitions en ce qui concerne ces évaluations sérologiques et les critères des données d'immunogénicité nécessaires en vue de l'autorisation des vaccins antigrippaux⁽¹⁹⁾. Ces définitions et les critères utilisés en ce moment sont indiqués dans le [Tableau 2](#). Aucune corrélation de protection n'a été adéquatement observée qui ne soit pas fondée sur les titres d'anticorps IH.

Deux études^(20,21) évaluant l'immunogénicité de Flucelvax^{MD} Quad comparativement à différentes préparations de VII3-cc (Flucelvax^{MD}, Seqirus Inc.) ont été recensées dans le cadre de cette revue. Une étude de Bart et ses collaborateurs (2016) a été menée auprès de sujets adultes âgés de 18 ans et plus, alors que l'autre étude, de Hartvickson et ses collaborateurs (2015), portait sur des enfants de 4 à 17 ans. Des renseignements supplémentaires sur les résultats d'immunogénicité tirés de ces études sont indiqués dans le [Tableau 7](#). L'essai contrôlé randomisé (ECR) mené chez les adultes était de bonne qualité dans l'ensemble. L'une des préoccupations d'ordre méthodologique était que les antécédents de vaccination des sujets, quant aux saisons précédentes, n'étaient pas examinés dans le cadre de l'étude. La qualité des données issues de l'étude pédiatrique a été jugée passable puisque les titres d'anticorps IH des sujets ont été mesurés à différents moments, selon que le sujet avait déjà été vacciné ou non.

Bien qu'aucune étude évaluant l'immunogénicité de Flucelvax^{MD} Quad, comparativement à un VII à base d'œufs (trivalent ou quadrivalent), n'ait été recensée, on a pu établir la non-infériorité de son prédécesseur trivalent, Flucelvax^{MD}, par rapport à un VII3 à base d'œufs chez les adultes et les enfants⁽²²⁻²⁵⁾.

III.3.1 Immunogénicité chez les adultes

Bart et ses collaborateurs (2016) ont mené une ECR de phase III à double insu pour évaluer l'immunogénicité de Flucelvax^{MD} Quad, comparativement à deux VII3-cc (Flucelvax^{MD}; Seqirus Inc.) contenant soit une souche B/Victoria ou une souche B/Yamagata, chez des adultes en bonne santé âgés de 18 ans et plus⁽²⁰⁾. L'étude comparait le rapport de la MGT, le taux de séroprotection et le taux de séroconversion dans les groupes témoin et de traitement 22 jours après la vaccination⁽²⁰⁾. On a démontré la non-infériorité de Flucelvax^{MD} Quad par rapport aux deux VII3-cc dans la production d'anticorps IH contre les souches grippales A(H1N1), A(H3N2) et de la lignée B contenues dans les vaccins trivalents, d'après le rapport de la MGT et les taux

de séroconversion. La supériorité de Flucelvax^{MD} Quad a été démontrée pour la lignée grippale B qui n'était pas contenue dans le VII3-cc⁽²⁰⁾. Dans le cadre d'une sous-analyse, Flucelvax^{MD} Quad a également atteint le seuil de non-infériorité d'après le taux de séroprotection chez les adultes de 18 à 64 ans ainsi que chez ceux âgés de 65 ans et plus⁽²⁰⁾.

III.3.2 Immunogénicité chez les enfants

Hartvickson et ses collaborateurs (2016) ont mené une ECR pour évaluer l'immunogénicité de Flucelvax^{MD} Quad, comparativement à deux préparations de VII3-cc (Flucelvax^{MD}) contenant soit une souche B/Victoria ou une souche B/Yamagata, chez des enfants en bonne santé âgés 4 à 17 ans⁽²¹⁾. Les enfants âgés de moins de 9 ans qui n'avaient pas déjà été vaccinés ont reçu deux doses du vaccin contre la grippe (n = 694)⁽²¹⁾. L'étude comparait le rapport de la MGT, le taux de séroprotection et le taux de séroconversion dans les groupes témoin et de traitement, 22 jours après la vaccination chez ceux qui avaient déjà été vaccinés, et au jour 50 chez ceux qui ne l'avaient pas encore été⁽²¹⁾. Flucelvax^{MD} Quad a satisfait aux critères de non-infériorité pour les quatre souches de grippe contenues dans les vaccins VII3-cc chez les enfants en bonne santé âgés de 4 à 17 ans⁽²¹⁾. La supériorité de Flucelvax^{MD} Quad a également été démontrée pour les deux souches grippales B, par rapport à la souche de lignée B non appariée contenue dans le comparateur VII3-cc⁽²¹⁾. Flucelvax^{MD} Quad a également atteint le seuil de séroprotection pour toutes les souches⁽²¹⁾.

L'immunogénicité de Flucelvax^{MD} Quad est appuyée par les données probantes du programme de développement clinique pour Flucelvax^{MD} (préparation trivalente), lequel est autorisé aux É.-U. et produit avec la même plateforme de fabrication MDCK⁽³⁶⁻³⁹⁾. La non-infériorité de Flucelvax^{MD} a été démontrée par rapport aux comparateurs standards VII3 à base d'œuf, y compris Agripal^{MD} (Seqirus Inc.; commercialisé au Canada sous le nom d'Agriflu^{MD}) et Fluvirin^{MD} (GSK), pour la production globale d'anticorps IH contre toutes les souches chez les adultes de 18 ans et plus, et contre les souches A(H1N1) et B précisément, mais pas contre la souche A(H3N2), chez les personnes âgées de 4 à 17 ans, d'après les rapports de la MGT et les taux de séroconversion après la vaccination⁽²²⁻²⁵⁾.

III.4 Innocuité

Cet examen a permis de recenser deux études revues par des pairs^(20, 21) évaluant l'innocuité de Flucelvax^{MD} Quad. Il s'agissait de deux ECR, dont l'un portait sur des adultes en bonne santé⁽²⁰⁾, et l'autre, sur des enfants en bonne santé⁽²¹⁾. Les paramètres d'innocuité évalués des deux études comprenaient les événements indésirables (EI) locaux et systémiques signalés sur demande survenus entre les jours 1 et 7 après la vaccination, les événements indésirables graves (ÉIG) survenus dans les 6 mois suivant l'administration de la dernière dose de vaccin et les ÉI signalés spontanément entre les jours 1 et 23 suivant la vaccination. Aucune étude évaluant l'innocuité de Flucelvax^{MD} Quad, comparativement à celle d'un VII à base d'œufs (trivalent ou quadrivalent), n'a été recensée dans le cadre de cette revue.

Flucelvax^{MD} Quad est autorisé aux É.-U. depuis 2016 chez les adultes et les enfants âgés de 4 ans et plus. Depuis son autorisation, aucun problème d'innocuité n'a été décelé dans le cadre des activités de pharmacovigilance courantes. Les ÉI signalés durant l'utilisation postautorisation de Flucelvax^{MD} Quad aux É.-U. comprennent ce qui suit : réactions allergiques ou d'hypersensibilité aiguë, troubles du système nerveux (syncope, présyncope, paresthésie), réactions cutanées généralisées (prurit, urticaire ou éruption cutanée non spécifique) et enflure

importante du membre vacciné. Toutefois, il n'existe aucune estimation fiable de la fréquence de ces réactions, et aucun lien de causalité définitif n'a été établi avec le vaccin Flucelvax^{MD} Quad.

De plus, six études cliniques revues par des pairs^(3, 26-30) et un examen clinique des cas⁽³¹⁾ visant à évaluer l'innocuité de Flucelvax^{MD} ont été inclus dans cette revue; quatre des études visaient à évaluer l'innocuité chez les adultes, et les deux autres, l'innocuité chez les enfants. Les données probantes sur l'innocuité de Flucelvax^{MD} (trivalent) ont été jugées pertinentes, même si l'autorisation de Flucelvax^{MD} n'a jamais fait l'objet d'une demande d'autorisation au Canada; Flucelvax^{MD} et Flucelvax^{MD} Quad ont des composantes communes, et tous deux sont produits avec la même plateforme de fabrication MDCK. En plus de ces six études publiées, il convient de noter que Flucelvax^{MD} détient un record établi en matière d'innocuité dans d'autres pays, et qu'aucun nouveau problème d'innocuité n'a été décelé dans les activités de pharmacovigilance courantes aux É.-U. et en Europe, où le vaccin a été autorisé^(22,23,31).

Des renseignements supplémentaires sur les données d'innocuité présentées dans cette revue sont indiqués dans le Tableau 8. À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée clinique publiée concernant l'innocuité d'un VII4-cc ou d'un VII3-cc administré durant la grossesse pour établir les risques associés aux vaccins.

III.4.1 Évènements indésirables chez les adultes

Bart et ses collaborateurs (2015) ont évalué l'innocuité de Flucelvax^{MD} Quad chez des adultes en bonne santé de 18 à 64 ans et chez des personnes âgées de 65 ans et plus, comparativement à deux VII3-cc produits selon le même processus de fabrication fondé sur la culture de cellules⁽²⁰⁾. Dans les trois groupes vaccinés, une proportion semblable d'adultes a signalé sur demande au moins un ÉI. Les ÉI locaux et systémiques signalés sur demande étaient généralement d'intensité légère à modérée, disparaissaient spontanément et n'entraînaient pas de séquelles. De plus, aucune différence majeure n'a été observée quant à la proportion de tous les adultes (≥ 18 ans) ayant signalé spontanément des ÉI (VII4-c : 16,1 %; VII3-cc [B/Yamagata] : 14,7 %; VII3-cc [B/Victoria] : 16,5 %). Les analyses des sous-groupes en fonction de l'âge, du sexe, de la race ou de l'origine ethnique n'ont révélé aucune variation majeure dans les profils d'ÉI des trois groupes vaccinés dans le cadre de cette étude.

Évènements indésirables signalés sur demande

Une douleur au point d'injection était l'ÉI le plus souvent signalé sur demande; il a été signalé par 33,6 % des adultes dans le groupe VII4-cc, par 27,8 % du groupe VII3-cc (B/Yamagata) et par 29,4 % du groupe VII3-cc (B/Victoria)⁽²⁰⁾. Même si un pourcentage légèrement plus élevé d'adultes (0,2 %) dans le groupe VII4-cc a signalé une douleur intense, comparativement aux groupes VII3-cc (0,1 %), la proportion d'adultes présentant d'autres ÉI locaux signalés sur demande était généralement comparable entre les différents groupes⁽²⁰⁾. Il est à noter qu'un cas d'ecchymose grave et un cas d'induration grave ont été observés après l'administration du VII3-cc (B/Yamagata)⁽²⁰⁾. La fatigue et les céphalées étaient les ÉI systémiques le plus souvent signalés sur demande par les adultes dans cette étude⁽²⁰⁾. Dans le groupe VII4-cc, 13,5 % des sujets ont signalé de la fatigue, et 14,0 %, des céphalées. Une proportion semblable d'adultes dans les groupes VII3-cc ont présenté de la fatigue (VII3-cc [B/Yamagata] : 16,3 %; VII3-cc [B/Victoria] : 12,2 %) et des céphalées (VII3-cc (B/Yamagata) : 13,4 %; VII3-cc [B/Victoria] : 13,4 %)⁽²⁰⁾. L'incidence d'ÉIG systémiques était très faible (< 1 %) dans l'ensemble⁽²⁰⁾. Seulement 15 sujets dans les trois groupes vaccinés ont signalé de la fièvre après la vaccination; toutefois, dans aucun cas la fièvre n'a excédé 40 °C⁽²⁰⁾. Dans les études évaluant l'innocuité d'un VII3-cc,

par rapport au VII3 à base d'œufs Agrippal^{MD} (commercialisé au Canada sous le nom d'Agriflu^{MD}), la douleur et la rougeur au point d'injection étaient les ÉI locaux les plus courants, alors que les céphalées, la myalgie, le malaise et la fatigue étaient les ÉI systémiques le plus souvent observés dans les différents groupes d'âge⁽²⁷⁻²⁹⁾. Dans l'ensemble, les événements locaux et systémiques signalés sur demande, ainsi que les ÉI et les ÉIG signalés spontanément, étaient comparables à ceux généralement observés chez les sujets recevant d'autres vaccins antigrippaux injectables⁽²⁷⁻²⁹⁾. Aucun des décès et des ÉIG signalés au cours de ces études sur les VII3-cc n'a été considéré comme lié aux vaccins⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Événements indésirables signalés spontanément et événements indésirables graves

Dans l'étude réalisée par Bart et ses collaborateurs, le pourcentage d'ÉI signalés spontanément et d'ÉI nécessitant des soins médicaux (ÉIM) était un peu plus élevé chez les adultes de 65 ans et plus, comparativement aux adultes de 18 à 64 ans. Cependant, l'incidence des ÉI possiblement liés au vaccin était similaire dans ces deux groupes d'âge. Des maladies chroniques d'apparition nouvelle (MCAN), et plus particulièrement des troubles métaboliques et nutritionnels, des troubles cardiaques et des troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs, ont été signalées par 4,4 % des participants de l'étude. Cependant, il n'y avait aucune différence significative entre les groupes d'âge ou les groupes vaccinés⁽²⁰⁾. Chez les personnes ayant reçu le VII4-cc, on n'a observé aucun signe de troubles neurologiques d'apparition nouvelle, aucune hausse de la fréquence des ÉIG faisant l'objet d'une surveillance et aucun autre problème d'innocuité⁽²⁰⁾. Au cours de cette étude, 12 décès ont été signalés (5 dans le groupe VII4-cc et 7 dans les groupes VII3-cc)⁽²⁰⁾. La proportion de participants qui sont décédés pendant l'étude était semblable dans tous les groupes vaccinés, tant chez les personnes de 18 à 64 ans (VII4-cc : 0 %; VII3-cc [B/Yamagata] : 0 %; VII3-cc [B/Victoria] : 0,3 %) que chez celles de 65 ans et plus (VII4-cc : 0,8 %; VII3-cc [B/Yamagata] : 1,5 %; VII3-cc [B/Victoria] : 0,3 %). Aucun des ÉIG ou des ÉI entraînant le retrait prématuré de l'étude et des décès n'a été considéré comme lié au vaccin selon le promoteur⁽²⁰⁾. La proportion d'adultes qui ont signalé spontanément des ÉI et des ÉIG était comparable à celle généralement observée chez les sujets recevant d'autres vaccins antigrippaux injectables⁽²⁰⁾. Cet examen a également mis en évidence le cas d'une femme de 55 ans atteinte de nombreuses affections concomitantes et qui a présenté une neuropathie optique et un trouble visuel grave dans l'œil droit après l'administration de Flucelvax^{MD}⁽³²⁾. Dans ce cas, une névrite optique unilatérale évolutive est survenue à la suite d'une réaction systémique causant un vaste éventail de symptômes qui s'est manifestée deux jours après la vaccination contre la grippe⁽³²⁾. Il faut cependant noter qu'aucun lien définitif n'a été établi entre cet ÉIG très rare et la vaccination par le VII3-cc⁽³²⁾.

Un examen clinique des données de surveillance postautorisation tirées du système VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*), qui assure un suivi étroit des événements d'anaphylaxie liés aux vaccins récemment autorisés dont l'utilisation est recommandée aux É.-U., a révélé que parmi les ÉI signalés chez les adultes âgés de 18 ans et plus qui ont reçu Flucelvax^{MD} (VII3-cc) au cours des deux premières saisons grippales de distribution (2013-2014 et 2014-2015), le taux de déclaration brut des réactions d'hypersensibilité était semblable ou inférieur à celui observé avec d'autres vaccins antigrippaux (12,7 cas par million de doses distribuées)⁽³¹⁾. Deux déclarations de réactions anaphylactiques ont été recensées : la première satisfaisait aux critères de la Brighton Collaboration de niveau 2 alors que la seconde avait été diagnostiquée par le médecin traitant comme étant une réaction anaphylactique même si elle ne satisfaisait pas aux critères de la Brighton. Il faut noter qu'aucun lien de causalité n'a été établi entre le VII3-cc et les deux réactions anaphylactiques signalées. Le taux de déclaration brut de réactions anaphylactiques au cours de ces deux années était de 0,4 par million de doses distribuées. Cependant, le taux de déclaration brut estimé de réactions d'hypersensibilité et

d'anaphylaxie doit être interprété avec prudence compte tenu de l'incertitude qui existe quant à l'exhaustivité, à la qualité et à l'uniformité des données figurant dans le VAERS et de l'utilisation des doses distribuées comme dénominateur⁽³¹⁾.

III.4.2 Événements indésirables chez les enfants

Hartvickson et ses collaborateurs (2015) ont évalué l'innocuité de Flucelvax^{MD} Quad chez des enfants de 4 à 18 ans en bonne santé, comparativement à deux VII3-cc (Flucelvax^{MD}) : l'un contenant une lignée d'influenza B/Yamagata, et l'autre contenant une lignée B/Victoria. La plupart des réactions indésirables signalées sur demande par les personnes recevant Flucelvax^{MD} Quad étaient d'intensité légère, et elles sont toutes disparues après quelques jours, sans laisser de séquelles⁽²¹⁾. Les taux et les types d'ÉI signalés spontanément par des enfants ayant reçu le VII4-cc ou un VII3-cc comparateur étaient comparables à ceux associés aux vaccins habituellement administrés aux enfants⁽²¹⁾.

Événements indésirables signalés sur demande

Dans tous les groupes vaccinés de l'étude de Hartvickson et ses collaborateurs (2015), l'ÉI local le plus souvent signalé sur demande était la sensibilité au point d'injection chez les enfants de 4 à 5 ans, et la douleur au point d'injection chez les enfants de 6 à 8 ans et de 9 à 17 ans⁽²¹⁾. La proportion d'enfants ayant signalé sur demande des ÉI locaux était semblable dans les groupes de traitement et témoin, et dans tous les groupes d'âge⁽²¹⁾. En ce qui concerne les taux d'ÉI locaux signalés, la différence la plus importante a été observée chez les enfants âgés de 4 à 5 ans : le taux d'ÉI locaux signalés spontanément était de 53 % chez les enfants du groupe VII4-cc, comparativement à 44 % et à 36 % chez les enfants des groupes VII3-cc (B/Yamagata) et VII3-cc (B/Victoria), respectivement⁽²¹⁾. Chez les enfants de moins de 9 ans qui ont reçu une deuxième dose, la proportion d'ÉI locaux signalés sur demande était aussi semblable dans tous les groupes de l'étude⁽²¹⁾. En général, chez les enfants qui ont reçu deux doses, la proportion d'ÉI locaux était plus grande après l'administration de la première dose qu'après l'administration de la deuxième dose⁽²¹⁾. Les ÉI systémiques le plus souvent signalés sur demande étaient la somnolence chez les enfants de 4 à 5 ans, la fatigue chez les enfants de 6 à 8 ans et les céphalées chez les enfants de 9 à 17 ans, dans tous les groupes vaccinés⁽²¹⁾. Par ailleurs, la proportion d'enfants de 6 à 8 ans signalant des ÉI systémiques sur demande était généralement plus élevée après l'administration de la première dose qu'après l'administration de la deuxième dose. Cependant, chez les enfants de 4 à 5 ans, le pourcentage d'ÉI systémiques signalés sur demande était de 1 à 3 % plus élevé après l'administration de la deuxième dose dans tous les groupes vaccinés⁽²¹⁾.

Cet examen a mis en évidence deux études^(26, 30) qui visaient à évaluer l'innocuité du VII3-cc comparativement à un VII3 standard à base d'œufs (Fluvirin; autorisé aux É.-U., mais non offert au Canada) chez des enfants en bonne santé. Vesikari et ses collaborateurs (2012) ont déterminé que l'ÉI local le plus courant chez les enfants de 3 à 8 ans et de 9 à 17 ans était la douleur au point d'injection, et que les ÉI systémiques les plus courants étaient la myalgie et les céphalées⁽²⁶⁾. Nolan et ses collaborateurs (2016) ont évalué l'innocuité du VII3-cc chez des enfants et des adolescents en bonne santé de 4 à 17 ans répartis en deux cohortes (de 4 à 8 ans et de 9 à 17 ans)⁽³⁰⁾. Les enfants de 4 à 8 ans qui n'avaient pas déjà été vaccinés ont reçu deux doses du vaccin antigrippal⁽³⁰⁾. La proportion d'enfants de 4 à 8 ans qui n'avaient pas déjà été vaccinés et qui ont signalés sur demande des ÉI locaux et systémiques était semblable dans les groupes de traitement et témoin après l'administration de la deuxième dose de vaccin⁽³⁰⁾. Chez les enfants de 4 à 17 ans déjà vaccinés qui ont reçu une dose unique de vaccin, la proportion d'ÉI locaux signalés sur demande était semblable à celle observée chez les enfants de 4 à 8 ans jamais vaccinés⁽³⁰⁾. De façon générale, aucune différence importante quant aux résultats

d'innocuité n'a été constatée entre les enfants ayant reçu le VII3-cc et ceux ayant reçu le VII3 à base d'œufs^(26, 30).

Événements indésirables signalés spontanément et événements indésirables graves

La proportion d'EI signalés spontanément était semblable dans les trois groupes vaccinés de l'étude de Hartvickson et ses collaborateurs (2015), et elle variait entre 24 et 27 %⁽²¹⁾. Environ 1 % des enfants de 4 à 17 ans ont présenté un ÉIG, quel qu'il soit, dans tous les groupes de l'étude⁽²¹⁾. Une MCAN chez 2 % des participants de l'étude dans tous les groupes vaccinés⁽²¹⁾. Aucun décès n'a été signalé au cours de l'étude, et aucun des ÉIG n'a été considéré comme lié au vaccin⁽²¹⁾.

Vesikari et ses collaborateurs (2012) ainsi que Nolan et ses collaborateurs (2016) ont évalué l'innocuité du VII3-cc comparativement au VII3 à base d'œufs (Fluvirin). Des EI ont été signalés spontanément par 1 à 4 % des sujets de tous les groupes d'âge et de vaccin de l'étude de Vesikari et ses collaborateurs (2012), et dans 0 à moins de 1 % des cas, ils ont été considérés comme au moins possiblement liés aux vaccins à l'étude. Aucun décès n'a été signalé au cours de l'étude de Vesikari et ses collaborateurs (2012), et aucun des 28 ÉIG (4 survenus après la vaccination, 24 pendant le suivi sur l'innocuité de 6 mois) signalés pendant l'étude n'ont été considérés comme liés au vaccin. Aucun décès ni ÉIG lié aux vaccins n'a été signalé dans l'étude de Nolan et ses collaborateurs (2016), et un retrait de l'étude était attribuable à un EI non grave.

IV. DISCUSSION

Le présent examen systématique portait sur des études qui visaient à évaluer l'ER, l'immunogénicité et l'innocuité de Flucelvax^{MD} Quad, premier vaccin contre la grippe saisonnière issu de cultures cellulaires de mammifères dont l'utilisation chez les adultes et les enfants est approuvée au Canada. Peu de données probantes revues par des pairs ont été publiées sur l'ER de Flucelvax^{MD} Quad fabriqué à partir de VVC entièrement issus de cellules. Quatre études d'observation sur l'EV, deux études évaluées par des pairs et deux non évaluées par les pairs, ont été recensées dans le cadre de cet examen. Certaines données indiquent que Flucelvax^{MD} Quad pourrait offrir une meilleure protection contre la grippe que le VII4 ou le VII3 à base d'œufs, en particulier contre le virus A(H3N2). Cependant, l'interprétation des données tirées de ces études d'observation est limitée, car les analyses ont toutes été faites à partir des données sur la saison grippale 2017-2018 aux É.-U. uniquement, saison pendant laquelle le virus de la grippe A(H3N2) prédominait. De plus, deux des études rétrospectives^(14, 16) visant à évaluer l'EV étaient fondées sur des données sur les soins primaires en situation réelle tirées du DMÉ de certains patients. Cette méthode d'estimation de l'EV contre la grippe n'a pas encore été validée, et les sources de biais et de confusion potentielles doivent être étudiées plus en détail.

L'examen a mis en évidence deux ECR menés auprès d'adultes et d'enfants de 4 ans et plus^(20, 21) qui visaient à évaluer spécifiquement l'immunogénicité et l'innocuité de Flucelvax^{MD} Quad. Cependant, les deux études avaient comme comparateur le VII3-cc Flucelvax^{MD} (produit par Seqirus Inc. d'après le même processus de fabrication fondé sur la culture de cellules). Elles ont aussi été réalisées pendant la saison grippale 2013-2014, c'est-à-dire avant l'approbation supplémentaire accordée par la FDA pour l'utilisation de VVC ayant été isolés et propagés dans les cellules MDCK dans la fabrication des vaccins grippaux issus de cultures cellulaires. Les deux études ont démontré la non-infériorité de Flucelvax^{MD} Quad d'après le rapport de la MGT et les taux de séroconversion. Le seuil de séroprotection a aussi été atteint pour toutes les souches de virus de la grippe contenues dans les vaccins VII3-cc. Les données probantes sur

l'immunogénicité de Flucelvax^{MD} Quad sont fondées sur le programme d'essais cliniques pour le VII3-cc Flucelvax^{MD}. Il est à noter qu'aucune demande d'autorisation n'a été soumise au Canada pour Flucelvax^{MD} (trivalent). Flucelvax^{MD} s'est révélé non inférieur aux comparateurs (VII3 à base d'œufs homologués) pour l'ensemble des souches chez les adultes de 18 ans et plus et pour les souches A/H1N1 et B, mais pas la souche A/H3N2, chez les personnes de 4 à 17 ans. Il est à noter que le VII3-cc Flucelvax^{MD} a été fabriqué à partir de VVC dérivés de l'œuf avant la mise en place de méthodes de fabrication utilisant des VVC uniquement dérivés de cellules MDCK.

L'examen portait aussi sur des études^(3, 26-30) qui visaient à évaluer l'innocuité de Flucelvax^{MD}, vaccin trivalent produit à partir de la même plateforme de fabrication fondée sur la culture de cellules, de façon à compléter la base de données probantes sur l'innocuité. Ces études montrent que les VII-cc sont une option de rechange sécuritaire, bien tolérée et immunogène aux vaccins antigrippaux à base d'œufs classiques, tant chez les enfants que chez les adultes. Il existe un doute théorique en ce qui concerne les réactions indésirables que pourraient causer les vaccins antigrippaux inactivés issus de cellules rénales canines (MDCK 33016-PF) chez les personnes allergiques aux chiens. Cette question a fait l'objet de deux études *in vitro* dans lesquelles des analyses biologiques ont été réalisées pour évaluer le potentiel allergène des vaccins à base de cellules MDCK^(33,34). Les résultats de ces études semblent indiquer que les vaccins antigrippaux issus de cellules MDCK ne sont pas susceptibles de déclencher des réactions d'hypersensibilité chez les personnes ayant une allergie confirmée aux chiens. De plus, rien n'indique que le risque de réaction allergique grave soit plus élevé que celui associé aux vaccins antigrippaux à base d'œufs dans les études cliniques sur les VII-cc ou durant la surveillance de l'innocuité après la mise en marché^(33,34).

L'évolutivité, la stérilité, la rapidité et la souplesse du processus de fabrication des vaccins antigrippaux peuvent être améliorées lorsqu'une technologie fondée sur la culture de cellules de mammifères est employée plutôt que la technologie habituelle à base d'œufs. L'adoption de technologies de fabrication des vaccins antigrippaux fondées sur la culture de cellules et d'autres options de rechange aux méthodes à base d'œufs permettra de diversifier les plateformes de fabrication des vaccins et, par conséquent, de prévenir les pénuries de stocks de vaccins antigrippaux, tout en augmentant la capacité de production de vaccins. Par ailleurs, des études ont indiqué que, lorsqu'ils sont cultivés dans des œufs, les virus de la grippe A(H3N2) peuvent subir une dérive antigénique les distinguant des virus circulants de type sauvage, et que certaines mutations adaptatives survenues lors de la culture sur des œufs peuvent nuire à l'immunogénicité, à l'EP et à l'ER des vaccins antigrippaux standard à base d'œufs, surtout pendant les saisons grippales dont le virus dominant est le virus de type A(H3N2)^(4,10,35-39). Les vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires qui sont uniquement dérivés de VVC issus de cultures cellulaires ne subissent pas les modifications adaptatives propres à la production en culture sur des œufs. De plus, pendant certaines saisons, ils peuvent conférer une meilleure protection que les vaccins antigrippaux à base d'œufs standard^(3, 6, 10). Quoi qu'il en soit, l'adaptation des virus des vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires doit faire l'objet d'études plus poussées compte tenu du potentiel de mutations des segments génétiques des protéines HA et NA entraînant le passage sériel sur les cellules MDCK^(40,41). Il sera donc important de surveiller de façon continue l'ER, l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins pour comparer les saisons précédentes et futures pour tous les sous-types de virus de la grippe ainsi que l'efficacité de tous les types de vaccins. Des données probantes plus rigoureuses, exhaustives et uniformes, y compris des données sur les affections concomitantes, les femmes enceintes, l'état de santé et d'autres variables de confusion potentielles⁽⁴²⁾, doivent aussi être obtenues pour évaluer l'efficacité réelle relative et l'innocuité de Flucelvax^{MD} Quad comparativement à celles d'autres vaccins antigrippaux injectables.

V. RECOMMANDATION

La section qui suit présente la recommandation émise par le CCNI concernant l'utilisation de Flucelvax^{MD} Quad chez les adultes et les enfants. Des renseignements additionnels sur la force des recommandations du CCNI et la cote de qualité des données probantes sont présentés dans le Tableau 3.

La recommandation suivante concernant Flucelvax^{MD} Quad complète la recommandation générale du CCNI sur la vaccination antigrippale, qui est accessible dans la Déclaration du CCNI sur la vaccination antigrippale. La recommandation générale du CCNI en matière de vaccination contre la grippe est d'administrer chaque année un vaccin antigrippal adéquat selon l'âge aux personnes de 6 mois et plus (forte recommandation du CCNI), en tenant compte des contre-indications relatives au produit.

1. Le CCNI recommande que Flucelvax^{MD} Quad peut être considéré parmi les VII4 offerts aux adultes et aux enfants de 9 ans et plus (recommandation discrétionnaire du CCNI).

- **Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes passables pour recommander l'administration du vaccin Flucelvax^{MD} Quad aux adultes et aux enfants de 9 ans et plus (données probantes de catégorie B).**

Sommaire des données probantes et justification

- Des données probantes passables indiquent que Flucelvax^{MD} Quad est efficace, sûr d'emploi et a une immunogénicité non inférieure à celle des vaccins comparables, d'après des données probantes directes recueillies chez des adultes et des enfants de 9 ans et plus.
- On dispose d'une quantité limitée de données probantes revues par des pairs sur l'ER, l'immunogénicité et l'innocuité de Flucelvax^{MD} Quad fabriqué avec des virus entièrement dérivés de cellules.
- Des données probantes indiquent que, dans l'ensemble, Flucelvax^{MD} Quad pourrait être plus efficace que les vaccins antigrippaux trivalents ou quadrivalents à base d'œufs contre les affections liées à la grippe non confirmées en laboratoire. Cependant, on ne dispose pas de données suffisantes sur les affections liées à la grippe confirmées en laboratoire. La pertinence clinique et le caractère direct des données probantes tirées des affections liées à la grippe, qui sont d'autres mesures possibles d'activité de la grippe, ainsi que la validité des études d'observation, dans lesquelles l'EV contre la grippe a été estimée d'après les données des DMÉ, restent incertains et doivent être étudiés plus en profondeur.
- Bien que certaines données semblent indiquer que le VII4-cc pourrait être plus efficace que le VII à base d'œufs contre une infection par le virus de la grippe A(H3N2) confirmée en laboratoire, aucune différence constante et statistiquement significative en matière d'ER n'a été observée chez les adultes et les enfants entre le VII4-cc et le VII à base d'œufs. Aucune conclusion ne peut donc être tirée pour le moment. Le CCNI continuera d'évaluer ce point.
- Toutes les études qui visaient à évaluer l'ER des vaccins ont été menées aux É.-U. pendant la même saison grippale (2017–2018), durant laquelle le virus de la

grippe A(H3N2) était dominant. Comme les saisons grippales peuvent varier grandement d'une année à l'autre, de plus amples données probantes doivent être recueillies sur l'ER des vaccins pendant des saisons grippales à divers virus circulants dominants pour tirer une conclusion sur l'efficacité réelle relative des vaccins.

- Le CCNI continuera de surveiller les données probantes sur les vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires et mettra à jour cette déclaration complémentaire à mesure que les données sur Flucelvax^{MD} Quad s'accumuleront au fil des saisons grippales.

L'Annexe B présente un sommaire mis à jour des caractéristiques des vaccins antigrippaux mis en marché au Canada en vue de la saison grippale 2020-2021. Pour connaître les renseignements thérapeutiques complets, les lecteurs doivent consulter la monographie des produits diffusée dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada.

TABLEAUX

Tableau 2. Définition des analyses sérologiques et seuils de protection établis par la Food and Drug Administration des États-Unis⁽¹⁹⁾

Analyse sérologique	Définition	Seuil
Rapport de la MGT	Rapport de la MGT après l'administration d'un vaccin autorisé et de la MGT après l'administration d'un nouveau vaccin	Non-infériorité : La limite supérieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport de la MGT ne devrait pas dépasser 1,5.
Séroprotection	Proportion de sujets atteignant un titre IH $\geq 1:40$ après la vaccination	Contrôlé par placebo : La limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le pourcentage de sujets obtenant une séroprotection devrait atteindre ou surpasser 70 % (chez les adultes < 65 ans et les enfants) ou 60 % (chez les adultes ≥ 65 ans).
Séroconversion	Proportion de sujets présentant une augmentation du titre IH de $\leq 1:10$ avant la vaccination à $\geq 1:40$ après la vaccination, ou des titres IH au moins 4 fois plus élevés	Non-infériorité : La limite supérieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence entre les taux de séroconversion (taux du vaccin autorisé – taux du nouveau vaccin) ne devrait pas dépasser 10 %. Contrôlé par placebo : La limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le pourcentage de sujets obtenant une séroprotection devrait atteindre ou surpasser 40 % (chez les adultes < 65 ans et les enfants) ou 30 % (chez les adultes ≥ 65 ans).

Abréviations : IC : intervalle de confiance; MGT : moyenne géométrique des titres; IH : inhibition de l'hémagglutination

Tableau 3. Recommandations du CCNI : Force de la recommandation et cote de qualité des données probantes

FORCE DE LA RECOMMANDATION DU CCNI	Cote de qualité des données probantes
<i>D'après des facteurs ne se limitant pas à la force des données probantes (p. ex., besoins en matière de santé publique)</i>	<i>Selon l'évaluation de l'ensemble des données probantes</i>
Forte <i>« Devrait ou ne devrait pas être réalisée »</i> ➤ Les avantages connus ou prévus contrebalancent les désavantages connus ou prévus (« devrait ») OU les désavantages connus ou prévus contrebalancent les avantages connus ou prévus (« ne devrait pas »). ➤ Implication : Une recommandation forte s'applique à la majeure partie de la population et devrait être suivie, à moins que l'on ne puisse justifier de manière claire et convaincante l'adoption d'une autre approche.	A – <i>Bonnes données probantes</i> pour recommander l'immunisation
	B – <i>Données probantes passables</i> pour recommander l'immunisation
	C – <i>Données probantes contradictoires</i> ; toutefois, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision
	D – <i>Données probantes passables</i> pour déconseiller l'immunisation
	E – <i>Bonnes données probantes</i> pour déconseiller l'immunisation
	I – <i>Données probantes insuffisantes</i> (en qualité ou en quantité); toutefois, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision
Discrétionnaire <i>« Peut être considérée »</i> ➤ Les avantages connus ou prévus sont sensiblement équilibrés avec les désavantages connus ou prévus, OU on est incertain de la preuve d'avantages et de désavantages. ➤ Implication : Une recommandation discrétionnaire peut être envisagée dans certains cas pour certaines personnes. D'autres approches peuvent se révéler acceptables.	A – <i>Bonnes données probantes</i> pour recommander l'immunisation
	B – <i>Données probantes passables</i> pour recommander l'immunisation
	C – <i>Données probantes contradictoires</i> ; toutefois, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision
	D – <i>Données probantes passables</i> pour déconseiller l'immunisation
	E – <i>Bonnes données probantes</i> pour déconseiller l'immunisation
	I – <i>Données probantes insuffisantes</i> (en qualité ou en quantité); toutefois, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision

Tableau 4. Classement des études individuelles : niveau de données probantes selon la méthodologie de la recherche

Niveau	Description
I	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques randomisés.
II-1	Données probantes provenant d'essais contrôlés sans randomisation.
II-2	Données probantes provenant d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou groupe de recherche avec des indicateurs cliniques de résultats de l'efficacité des vaccins.
II-3	Données probantes obtenues à partir de plusieurs séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires d'expériences non contrôlées (comme les résultats de l'introduction des traitements à la pénicilline dans les années 1940) peuvent également être considérés à titre de données probantes.
III	Opinions d'autorités respectées fondées sur des expériences cliniques, des études descriptives et des rapports de cas ou rapports de comités d'experts.

Tableau 5. Classement des études individuelles : cote de qualité des données probantes (validité interne)

Cote de qualité	Description
Bonne	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui répond bien à tous les critères relatifs à la méthodologie*.
Passable	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui ne répond pas (ou ne répond pas clairement) à au moins un des critères relatifs à la conception*, mais ne comporte aucune « lacune fatale » connue.
Mauvaise	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui comporte au moins une « lacune fatale » relative à la méthodologie* ou une accumulation de lacunes moins importantes faisant en sorte que les résultats de l'étude sont jugés inadéquats en vue de l'élaboration des recommandations.

* Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D « Current methods of the US Preventive Services Task Force: A review of the process ». *Am J Prev Med* (2001), 20(3):21-35.⁽¹⁰⁾

Tableau 6. Sommaire des données probantes sur l'efficacité de Flucelvax^{MD} Quad

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE				
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité			
DeMarcus L, Shoubaki L, Federinko S. Comparing influenza vaccine effectiveness between cell-derived and egg-derived vaccines, 2017–2018 influenza season. Vaccine. 9 juillet 2019;37(30):4015-4021	VII4-cc (sous-unitaire)	Étude cas-témoins avec témoins négatifs Saison grippale 2017-2018 Financé par le secteur des maladies respiratoires du Department of Defence (DoD) Global Emerging Infections Surveillance (DoD-GEIS) des É.-U. par l'intermédiaire du Global Respiratory Pathogen Surveillance Program	Bénéficiaires de soins de santé du DoD des É.-U. âgés ≥ 6 mois à ≤ 94 ans (sauf les militaires) et présentant des symptômes de SG qui se sont présentés dans un centre de traitement militaire pour une consultation externe Âge moyen : 24 ans Âge médian : 13 ans Mode : 1 an Femmes : 57 % (n = 2 307) 1 757 cas (confirmés en laboratoire) : 531 vaccinés (192 [36,15 %] ont reçu le vaccin produit à partir d'une lignée cellulaire,	Efficacité vaccinale (EV) ¹ ajustée par rapport aux estimations du taux d'infection par le virus de la grippe confirmée en laboratoire chez les personnes ayant reçu un vaccin produit à partir d'une lignée cellulaire ou un vaccin à base d'œufs, comparativement aux témoins non vaccinés stratifiés en fonction du sous-type et du groupe de bénéficiaires	II-2	Bonne			
				EV ajustée estimée (IC à 95 %), %					
				Sous-type			Population	VII4-cc (sous-unitaire)	VII4 à base d'œufs (virus sous-unitaire)
				A ²			Toutes les personnes à charge	50 (37-61)	54 (44-62)
							Enfants	51 (26-67)	60 (49-69)
							Adultes	54 (37-67)	37 (15-53)
				B			Toutes les personnes à charge	40 (21-55)	53 (41-63)
							Enfants	22 (-17-47)	49 (32-61)
							Adultes	54 (31-69)	61 (40-75)

DÉTAILS DES ÉTUDES								SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats				Niveau de données probantes	Qualité
		En tout, 80 % des échantillons ont été prélevés aux É.-U., et 20 %, en Europe, au Moyen-Orient et dans la région du Pacifique.	et 339 [63,84 %] ont reçu le vaccin à base d'œufs). 2 280 témoins : 977 vaccinés (314 [32,13 %] ont reçu le vaccin produit à partir d'une lignée cellulaire [Flucelvax Quadrivalent ^{MD}], et 663 [67,86 %] ont reçu le vaccin à base d'œufs [Flulaval ^{MD} Tetra, Fluarix ^{MD} Quadrivalent]).	A(H1N1) pdm09 Toutes les personnes à charge 61 (38-76) 86 (78-91) Enfants 56 (15-77) 88 (80-93) Adultes 71 (44-85) 81 (56-92) A(H3N2) Toutes les personnes à charge 48 (30-61) 35 (20-48) Enfants 47 (14-67) 40 (21-54) Adultes 47 (25-63) 19 (-11-41) Total³ Toutes les personnes à charge 46 (33-56) 53 (45-60) Enfants 36 (12-54) 55 (45-64) Adultes 52 (36-64) 51 (35-63)					
				¹ Pour calculer l'EV, on a comparé le rapport des patients infectés (cas) et des patients non infectés (témoins) par le virus de la grippe chez les personnes vaccinées et non vaccinées. ² Comprend tous les échantillons de grippe A (A/aucun sous-type, A[H1N1]pdm09, A[H3N2]) ³ Comprend tous les types et sous-types de grippe (A/aucun sous-type, A[H1N1]pdm09, A[H3N2], B)					

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																			
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																																		
				RC ajusté chez les personnes ayant reçu le vaccin produit à partir d'une lignée cellulaire (sous-unité), comparativement aux personnes ayant reçu le vaccin à base d'œufs (virus sous-unitaire), stratifiées selon le sous-type et le groupe de bénéficiaires : <table><tr><th>Sous-type</th><th>Population</th><th>RC ajusté (IC à 95 %), %</th></tr><tr><td rowspan="3">A¹</td><td>Toutes les personnes à charge</td><td>0,9 (0,6 à 1,2)</td></tr><tr><td>Enfants</td><td>1 (0,6 à 1,6)</td></tr><tr><td>Adultes</td><td>0,8 (0,5 à 1,1)</td></tr><tr><td rowspan="3">B</td><td>Toutes les personnes à charge</td><td>1,2 (0,9 à 1,7)</td></tr><tr><td>Enfants</td><td>1,3 (0,8 à 2)</td></tr><tr><td>Adultes</td><td>1,1 (0,7 à 1,9)</td></tr><tr><td rowspan="3">A(H1N1) pdm09</td><td>Toutes les personnes à charge</td><td>2 (1,1 à 3,6)</td></tr><tr><td>Enfants</td><td>2,9 (1,3 à 6,3)</td></tr><tr><td>Adultes</td><td>1,6 (0,6 à 4,4)</td></tr><tr><td rowspan="3">A(H3N2)</td><td>Toutes les personnes à charge</td><td>0,7 (0,5 à 1)</td></tr><tr><td>Enfants</td><td>0,7 (0,4 à 1,2)</td></tr><tr><td>Adultes</td><td>0,7 (0,5 à 1)</td></tr><tr><td>Total²</td><td>Toutes les personnes à charge</td><td>1 (0,8 à 1,3)</td></tr></table>	Sous-type	Population	RC ajusté (IC à 95 %), %	A ¹	Toutes les personnes à charge	0,9 (0,6 à 1,2)	Enfants	1 (0,6 à 1,6)	Adultes	0,8 (0,5 à 1,1)	B	Toutes les personnes à charge	1,2 (0,9 à 1,7)	Enfants	1,3 (0,8 à 2)	Adultes	1,1 (0,7 à 1,9)	A(H1N1) pdm09	Toutes les personnes à charge	2 (1,1 à 3,6)	Enfants	2,9 (1,3 à 6,3)	Adultes	1,6 (0,6 à 4,4)	A(H3N2)	Toutes les personnes à charge	0,7 (0,5 à 1)	Enfants	0,7 (0,4 à 1,2)	Adultes	0,7 (0,5 à 1)	Total ²	Toutes les personnes à charge	1 (0,8 à 1,3)		
Sous-type	Population	RC ajusté (IC à 95 %), %																																						
A ¹	Toutes les personnes à charge	0,9 (0,6 à 1,2)																																						
	Enfants	1 (0,6 à 1,6)																																						
	Adultes	0,8 (0,5 à 1,1)																																						
B	Toutes les personnes à charge	1,2 (0,9 à 1,7)																																						
	Enfants	1,3 (0,8 à 2)																																						
	Adultes	1,1 (0,7 à 1,9)																																						
A(H1N1) pdm09	Toutes les personnes à charge	2 (1,1 à 3,6)																																						
	Enfants	2,9 (1,3 à 6,3)																																						
	Adultes	1,6 (0,6 à 4,4)																																						
A(H3N2)	Toutes les personnes à charge	0,7 (0,5 à 1)																																						
	Enfants	0,7 (0,4 à 1,2)																																						
	Adultes	0,7 (0,5 à 1)																																						
Total ²	Toutes les personnes à charge	1 (0,8 à 1,3)																																						

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE											
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats		Niveau de données probantes	Qualité									
				<table><tr><td></td><td>Enfants</td><td>1,2 (0,8 à 1,7)</td></tr><tr><td></td><td>Adultes</td><td>0,9 (0,6 à 1,3)</td></tr></table> ¹ Comprend tous les échantillons de grippe A (A/aucun sous-type, A[H1N1]pdm09, A[H3N2]) ² Comprend tous les types et sous-types de grippe (A/aucun sous-type, A[H1N1]pdm09, A[H3N2], B)		Enfants	1,2 (0,8 à 1,7)		Adultes	0,9 (0,6 à 1,3)						
	Enfants	1,2 (0,8 à 1,7)														
	Adultes	0,9 (0,6 à 1,3)														
Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, Lu M, Pratt D, Chu S, Wernecke M, MaCurdy T, Forshee R. <i>Relative effectiveness of cell-cultured and egg-based influenza vaccines among elderly persons in the United States, 2017-18. J Infect Dis.</i> 13 septembre 2019; 220(8):1255-1264	VII4-cc (sous-unitaire)	Étude rétrospective de cohorte É.-U. Saison grippale 2017-2018 Financée par la FDA des É.-U.	Bénéficiaires de Medicare âgés ≥ 65 ans Femmes : 58,6 % VII4-cc (Flucelvax Quadrivalent ^{MD}) : n = 653 099 VII4-SD à base d'œufs (Afluria ^{MD} Tetra) : n = 1 844 745 VII3-SD à base d'œufs : n = 8 449 508 VII3-Adj (Fluad ^{MD}) : n = 1 465 747 VII3-HD (Fluzone ^{MD} Haute dose) : n = 1 007 082	* Estimations de l'EVR (sous-unitaires) d'après la comparaison bilatérale entre le VII4-cc et le VII4-SD : Consultations en cabinet :10,5 %; IC à 95 % : 6,8 % à 14,0 %) Consultations à l'hôpital :10,0 %; IC à 95 % : 7,0 % à 13,0 %) Comparaison par paires de l'EVR ajustée d'après les consultations à l'hôpital relatives à une infection par le virus de la grippe tirées d'une analyse à 5 volets : <table><tr><th>Comparateur</th><th>EVR** (IC à 95 %), %</th></tr><tr><td>VII4-SD à base d'œufs (virus sous-unitaire)</td><td>11,0*** (7,9 à 14,0)</td></tr><tr><td>VII3-SD à base d'œufs (virus sous-unitaire)</td><td>10,8*** (7,4 à 14,1)</td></tr><tr><td>VII3-Adj (sous-unité)</td><td>7,5*** (4,1 à 10,7)</td></tr><tr><td>VII3-HD (virus sous-unitaire)</td><td>2,3 (-0,8 à 5,3)</td></tr></table> * Les consultations à l'hôpital étaient définies comme des hospitalisations et des visites au service des urgences durant lesquelles un code de la grippe (Classification internationale	Comparateur	EVR** (IC à 95 %), %	VII4-SD à base d'œufs (virus sous-unitaire)	11,0*** (7,9 à 14,0)	VII3-SD à base d'œufs (virus sous-unitaire)	10,8*** (7,4 à 14,1)	VII3-Adj (sous-unité)	7,5*** (4,1 à 10,7)	VII3-HD (virus sous-unitaire)	2,3 (-0,8 à 5,3)	II-2	Bonne
Comparateur	EVR** (IC à 95 %), %															
VII4-SD à base d'œufs (virus sous-unitaire)	11,0*** (7,9 à 14,0)															
VII3-SD à base d'œufs (virus sous-unitaire)	10,8*** (7,4 à 14,1)															
VII3-Adj (sous-unité)	7,5*** (4,1 à 10,7)															
VII3-HD (virus sous-unitaire)	2,3 (-0,8 à 5,3)															

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																					
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																				
				des maladies et des causes de décès, dixième révision, modifications cliniques) a été attribué. ** Comparativement aux personnes ayant reçu le VII4-cc *** Significatif à $p \leq 0,05$ Comparaison par paires de l'EVR ajustée d'après les consultations en cabinet relatives à une infection par le virus de la grippe tirées d'une analyse à 5 volets : <table><tr><th>Comparaison</th><th>EVR* (IC à 95 %), %</th></tr><tr><td>VII4-SD à base d'œufs (virus sous-unitaire)</td><td>5,7 (1,9 à 9,4)*</td></tr><tr><td>VII3-SD à base d'œufs (virus sous-unitaire)</td><td>1,0 (-3,5 à 5,3)</td></tr><tr><td>VII3-Adj (sous-unité)</td><td>11,5 (7,9 à 15,0)*</td></tr><tr><td>VII3-HD (virus sous-unitaire)</td><td>5,1 (1,6 à 8,4)</td></tr></table> * Statistiquement significatif à $p \leq 0,05$ Comparaison par paires de l'EVR estimée (ajustée selon la pondération par probabilité inverse de traitement) d'après les hospitalisations relatives à une infection par le virus de la grippe tirées d'une analyse à 5 volets : <table><tr><th>Comparaison</th><th>EVR* (IC à 95 %), %</th></tr><tr><td>VII4-SD à base d'œufs (virus sous-unitaire)</td><td>9,5 (5,3 à 13,4)*</td></tr><tr><td>VII3-SD à base d'œufs (virus sous-unitaire)</td><td>11,4 (7,0 à 15,7)*</td></tr><tr><td>VII3-Adj (sous-unité)</td><td>7,1 (2,7 à 11,3)*</td></tr><tr><td>VII3-HD (virus sous-unitaire)</td><td>-0,7 (-4,8 à 3,4)</td></tr></table> * Statistiquement significatif à $p \leq 0,05$	Comparaison	EVR* (IC à 95 %), %	VII4-SD à base d'œufs (virus sous-unitaire)	5,7 (1,9 à 9,4)*	VII3-SD à base d'œufs (virus sous-unitaire)	1,0 (-3,5 à 5,3)	VII3-Adj (sous-unité)	11,5 (7,9 à 15,0)*	VII3-HD (virus sous-unitaire)	5,1 (1,6 à 8,4)	Comparaison	EVR* (IC à 95 %), %	VII4-SD à base d'œufs (virus sous-unitaire)	9,5 (5,3 à 13,4)*	VII3-SD à base d'œufs (virus sous-unitaire)	11,4 (7,0 à 15,7)*	VII3-Adj (sous-unité)	7,1 (2,7 à 11,3)*	VII3-HD (virus sous-unitaire)	-0,7 (-4,8 à 3,4)		
Comparaison	EVR* (IC à 95 %), %																									
VII4-SD à base d'œufs (virus sous-unitaire)	5,7 (1,9 à 9,4)*																									
VII3-SD à base d'œufs (virus sous-unitaire)	1,0 (-3,5 à 5,3)																									
VII3-Adj (sous-unité)	11,5 (7,9 à 15,0)*																									
VII3-HD (virus sous-unitaire)	5,1 (1,6 à 8,4)																									
Comparaison	EVR* (IC à 95 %), %																									
VII4-SD à base d'œufs (virus sous-unitaire)	9,5 (5,3 à 13,4)*																									
VII3-SD à base d'œufs (virus sous-unitaire)	11,4 (7,0 à 15,7)*																									
VII3-Adj (sous-unité)	7,1 (2,7 à 11,3)*																									
VII3-HD (virus sous-unitaire)	-0,7 (-4,8 à 3,4)																									

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE															
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité														
				L'EVR était définie comme la différence entre les consultations à l'hôpital relatives à une infection par le virus de la grippe* chez les personnes ayant reçu le VII4-cc (sous-unitaire) et celles chez les personnes ayant reçu un vaccin à base d'œufs.																
Boikos C, Sylvester G, Sampalis J, Mansi J. <i>Effectiveness of the Cell Culture-and Egg-Derived, Seasonal Influenza Vaccine during the 2017-2018 Northern Hemisphere Influenza Season.</i> Affiche présentée à la Conférence canadienne sur l'immunisation (CCI) 2018; du 4 au 6 décembre 2018 à Ottawa (en Ontario), au Canada	VII4-cc (sous-unitaire)	Étude rétrospective de cohorte Saison grippale 2017-2018 Financée par Seqirus Inc.	Patients ≥ 4 ans tirés d'un ensemble de données des DMÉ des É.-U. Groupe VII4-cc : n = 92,192; Âge médian : 59 ans Groupe recevant le VII4 à base d'œufs : n = 1 255 983; Âge médian : 41 ans	EVr estimée selon le score de propension chez les personnes présentant un SG (d'après la définition du code du AFHSC des É.-U., partie B) et ayant reçu le vaccin VII4-cc (sous-unitaire) c. le vaccin VII4 à base d'œufs : <table><tr><th>Groupe d'âge</th><th>EVr estimée (IC à 95 %),%</th></tr><tr><td>Ensemble de la cohorte</td><td>36,2** (26,1 à 44,9)</td></tr><tr><td>4 à 17 ans</td><td>18,8 (-53,9 à 57,2)</td></tr><tr><td>18 à 64 ans</td><td>26,8** (14,1 à 37,6)</td></tr><tr><td>65 ans et plus</td><td>-7,3 (-51,6 à 24,0)</td></tr><tr><td>Total</td><td>33,9** (31,5 à 36,2)</td></tr><tr><td>Ajusté*</td><td>36,2** (26,1 à 44,9)</td></tr></table> * Ajusté selon l'âge, le sexe, l'état de santé et la région géographique ** Significatif à $p < 0,001$	Groupe d'âge	EVr estimée (IC à 95 %),%	Ensemble de la cohorte	36,2** (26,1 à 44,9)	4 à 17 ans	18,8 (-53,9 à 57,2)	18 à 64 ans	26,8** (14,1 à 37,6)	65 ans et plus	-7,3 (-51,6 à 24,0)	Total	33,9** (31,5 à 36,2)	Ajusté*	36,2** (26,1 à 44,9)	II-2	S.O. (Étude récemment acceptée aux fins de publication revue par des pairs. Au moment de la rédaction, cette étude n'était accessible que sous forme d'affiche de conférence ; il est impossible d'évaluer la qualité des données probantes)
Groupe d'âge	EVr estimée (IC à 95 %),%																			
Ensemble de la cohorte	36,2** (26,1 à 44,9)																			
4 à 17 ans	18,8 (-53,9 à 57,2)																			
18 à 64 ans	26,8** (14,1 à 37,6)																			
65 ans et plus	-7,3 (-51,6 à 24,0)																			
Total	33,9** (31,5 à 36,2)																			
Ajusté*	36,2** (26,1 à 44,9)																			

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE							
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité						
Klein NP, Fireman B, Goddard K, Zerbo O, Asher J, Zhou J, King J, Lewis N. LB15. Vaccine Effectiveness of Flucelvax Relative to Inactivated Influenza Vaccine During the 2017–18 Influenza Season in Northern California. Open Forum Infect Dis, 2018;5(Suppl 1):S764	VII4-cc (sous-unitaire)	Etude rétrospective de cohorte É.-U. Saison grippale 2017-2018 Aucun financement déclaré	Membres de Kaiser Permanente (en Californie du Nord) âgés de 4 à 64 ans Groupe recevant le VII4-cc (sous-unitaire) : n = 932 874 Groupe recevant le VII à base d'œufs : n = 84 440	EVr ajustée (IC à 95 %) d'après la présence d'une infection par le virus de la grippe A (H3N2) confirmée en laboratoire chez les personnes ayant reçu le vaccin VII4-cc c. le vaccin VII à base d'œufs : 6,8 % (11,2 à 21,9; p = 0,43) EV ajustée (IC à 95 %) d'après la présence de toute infection par le virus de la grippe confirmée en laboratoire* : <table><tr><th>Groupe</th><th>EV (IC à 95 %), %</th></tr><tr><td>VII4-cc</td><td>30,2 (17,1 à 41,3)</td></tr><tr><td>VII à base d'œufs**</td><td>17,9 (12,1 à 23,3)</td></tr></table> * Résultat positif à la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) ** En tout, 86,2 % des patients ont reçu le vaccin VII3 à base d'œufs.	Groupe	EV (IC à 95 %), %	VII4-cc	30,2 (17,1 à 41,3)	VII à base d'œufs**	17,9 (12,1 à 23,3)	II-2	S.O. (Étude publiée sous forme d'affiche de conférence ; il est impossible d'évaluer la qualité des données probantes)
Groupe	EV (IC à 95 %), %											
VII4-cc	30,2 (17,1 à 41,3)											
VII à base d'œufs**	17,9 (12,1 à 23,3)											

Abréviations : AFHSC = Armed Forces Health Surveillance Center; IC = intervalle de confiance; VII = vaccin inactivé contre l'influenza; VII3-Adj = vaccin trivalent inactivé contre l'influenza avec adjuvant; VII4-cc = vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza issu de cultures cellulaires; VII3-cc = vaccin trivalent inactivé contre l'influenza issu de cultures cellulaires; VII3-HD = vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à haute dose; VII3-SD = vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à dose standard; VII4-SD = vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à dose standard; SG = syndrome grippal; MGT = moyenne géométrique des titres; S. O. = sans objet; RC = rapport de cotes; ECR = essai contrôlé randomisé; EVr = efficacité vaccinale relative; É.-U. = États-Unis.

Tableau 7. Sommaire des données probantes sur l'immunogénicité de Flucelvax^{MD} Quad

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																					
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																				
Bart S., Cannon K., Herrington D., Mills R., Forleo-Neto E., Lindert K., Abdul MA. <i>Immunogenicity and safety of a cell culture-based quadrivalent influenza vaccine in adults: A phase III, double-blind, multicenter, randomized, non-inferiority study. Hum Vaccines Immunother</i>, 2016;12(9):2278-88 ClinicalTrials.gov <i>Safety and Immunogenicity of Three Influenza Vaccines Adults Ages 18 and Older</i> NCT 01992094	VII4-cc (sous-unitaire)	ECR É.-U. Multicentre (40 centres) Saison grippale 2013-2014 Financée par Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. (actuellement exploitée par Seqirus Inc.)	Adultes en bonne santé de 18 ans et plus Femmes : 54,8 % Âge moyen : 57 ans Groupe 1 : 1 335 adultes ayant reçu le VII4-cc (sous-unitaire) Groupe 2 : 676 adultes vaccinés par Flucelvax^{MD} (VII3-cc, B/Yamagata) (sous-unité) Groupe 3 : 669 adultes vaccinés par Flucelvax^{MD} (VII3-cc, B/Victoria) (sous-unité)	Rapport de la MGT 22 jours après la vaccination (groupe 2 ou 3 divisé par le groupe 1) : <table><tr><th>Souche</th><th>Estimation (IC à 95 %)</th></tr><tr><td>A(H1N1)</td><td>1,0 (0,9 à 1,1)</td></tr><tr><td>A(H3N2)</td><td>1,0 (0,9 à 1,1)</td></tr><tr><td>B/Yamagata</td><td>0,9 (0,8 à 1,0)</td></tr><tr><td>B/Victoria</td><td>0,9 (0,8 à 1,0)</td></tr></table> Variation du taux de séroconversion 3 semaines (jour 22) après la vaccination (groupe 2 ou 3 - groupe 1) : <table><tr><th>Souche</th><th>Estimation (IC à 95 %)</th></tr><tr><td>A(H1N1)</td><td>-0,5 (-5,3 à 4,2)</td></tr><tr><td>A(H3N2)</td><td>-2,7 (-7,2 à 1,9)</td></tr><tr><td>B/Yamagata</td><td>-1,8 (-6,2 à 2,8)</td></tr><tr><td>B/Victoria</td><td>-4,4 (-8,9 à 0,2)</td></tr></table> Production d'anticorps IH après l'administration du VII4-cc, comparativement à celle observée après l'administration du VII3-cc (B/Yamagata) et du VII3-cc (B/Victoria), contre les souches B non appariées 22 jours après la vaccination, d'après la variation (%) de la proportion de sujets présentant une séroconversion et les rapports de MGT entre les groupes (ensemble complet d'analyse de l'immunogénicité) : Taux de séroconversion (anticorps IH) 3 semaines (jour 22) après la vaccination :	Souche	Estimation (IC à 95 %)	A(H1N1)	1,0 (0,9 à 1,1)	A(H3N2)	1,0 (0,9 à 1,1)	B/Yamagata	0,9 (0,8 à 1,0)	B/Victoria	0,9 (0,8 à 1,0)	Souche	Estimation (IC à 95 %)	A(H1N1)	-0,5 (-5,3 à 4,2)	A(H3N2)	-2,7 (-7,2 à 1,9)	B/Yamagata	-1,8 (-6,2 à 2,8)	B/Victoria	-4,4 (-8,9 à 0,2)	I	Bonne
Souche	Estimation (IC à 95 %)																									
A(H1N1)	1,0 (0,9 à 1,1)																									
A(H3N2)	1,0 (0,9 à 1,1)																									
B/Yamagata	0,9 (0,8 à 1,0)																									
B/Victoria	0,9 (0,8 à 1,0)																									
Souche	Estimation (IC à 95 %)																									
A(H1N1)	-0,5 (-5,3 à 4,2)																									
A(H3N2)	-2,7 (-7,2 à 1,9)																									
B/Yamagata	-1,8 (-6,2 à 2,8)																									
B/Victoria	-4,4 (-8,9 à 0,2)																									

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																															
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats			Niveau de données probantes	Qualité																												
				Souche	Estimation (IC à 95 %), %	Différence entre les groupes vaccinés (IC à 95 %), %																														
				B/Ya-magata	39,7 (37,0 à 42,4)	-21,7 (-25,5 à -17,7)																														
				B/Victoria	36,6 (34,0 à 39,3)	-19,4 (-23,2 à -15,5)																														
Hartvickson R., Cruz M., Ervin J., Brandon D., Forleo-Neto E., Dagneu A.F., Chandra R., Lindert K.,Mateen A.A. <i>Non-inferiority of mammalian cell-derived quadrivalent subunit influenza virus vaccines compared to trivalent subunit influenza virus vaccines in healthy children: A phase III randomized, multicenter, double-blind clinical trial. Int J Infect Dis</i> , 2015;41:65-72	VII4-cc (sous-unitaire)	ECR É.-U. Multicentre De novembre 2013 à août 2014 Financée par Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. (actuellement exploitée par Seqirus Inc.)	Enfants en bonne santé âgés de 4 ans à moins de 18 ans; répartis dans 2 groupes d'âge : ≥ 4 ans à < 9 ans et ≥ 9 ans à < 18 ans Dans le groupe des enfants âgés ≥ 4 ans à < 9 ans, les sujets étaient également répartis dans les sous-groupes suivants : ceux préalablement vaccinés et ceux non préalablement vaccinés. Groupe 1 : 1 159 enfants vaccinés par Flucelvax Quadrivalent ^{MD} (819 préalablement vaccinés et	Rapport de MGT chez les enfants âgés de 4 à 18 ans, 3 semaines après l'administration de la dernière dose du vaccin : <table><tr><th rowspan="2">Souche</th><th colspan="2">Estimation (IC à 95 %)</th></tr><tr><th>VII4-cc (sous-unitaire)</th><th>VII3-cc apparié (sous-unité)</th></tr><tr><td>B/Victoria</td><td>6,15 (5,76 à 6,57)</td><td>2,38 (2,17 à 2,61)</td></tr><tr><td>B/Ya-magata</td><td>2,12 (1,91 à 2,37)</td><td>8,16 (7,56 à 8,82)</td></tr></table> Taux de séroconversion chez les enfants âgés de 4 à 17 ans, 3 semaines après l'administration de la dernière dose du vaccin : <table><tr><th rowspan="2">Souche</th><th colspan="2">Estimation (IC à 95 %), %</th></tr><tr><th>VII4-cc (sous-unitaire)</th><th>VII3-cc* (sous-unité)</th></tr><tr><td>A(H1N1)</td><td>73 (70 à 76)</td><td>74 (70 à 77)</td></tr><tr><td>A(H3N2)</td><td>47 (44 à 50)</td><td>51 (47 à 55)</td></tr><tr><td>B/Victoria</td><td>67 (64 à 70)</td><td>66 (61 à 69)</td></tr><tr><td>B/Yama-gata</td><td>73 (70 à 76)</td><td>72 (68 à 76)</td></tr></table>			Souche	Estimation (IC à 95 %)		VII4-cc (sous-unitaire)	VII3-cc apparié (sous-unité)	B/Victoria	6,15 (5,76 à 6,57)	2,38 (2,17 à 2,61)	B/Ya-magata	2,12 (1,91 à 2,37)	8,16 (7,56 à 8,82)	Souche	Estimation (IC à 95 %), %		VII4-cc (sous-unitaire)	VII3-cc* (sous-unité)	A(H1N1)	73 (70 à 76)	74 (70 à 77)	A(H3N2)	47 (44 à 50)	51 (47 à 55)	B/Victoria	67 (64 à 70)	66 (61 à 69)	B/Yama-gata	73 (70 à 76)	72 (68 à 76)	I	Passable
Souche	Estimation (IC à 95 %)																																			
	VII4-cc (sous-unitaire)	VII3-cc apparié (sous-unité)																																		
B/Victoria	6,15 (5,76 à 6,57)	2,38 (2,17 à 2,61)																																		
B/Ya-magata	2,12 (1,91 à 2,37)	8,16 (7,56 à 8,82)																																		
Souche	Estimation (IC à 95 %), %																																			
	VII4-cc (sous-unitaire)	VII3-cc* (sous-unité)																																		
A(H1N1)	73 (70 à 76)	74 (70 à 77)																																		
A(H3N2)	47 (44 à 50)	51 (47 à 55)																																		
B/Victoria	67 (64 à 70)	66 (61 à 69)																																		
B/Yama-gata	73 (70 à 76)	72 (68 à 76)																																		
ClinicalTrial.gov <i>Safety and Immunogenicity of Three Influenza Vaccines in Children Aged 4 Years Old to Less than 18 Years Old</i>																																				

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																										
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																									
NCT 01992107			340 non préalablement vaccinés) Filles : 48 % Groupe 2 : 593 enfants vaccinés par le VII3-cc Flucelvax^{MD} (B/Victoria) (420 préalablement vaccinés, 173 non préalablement vaccinés) Filles : 48 % Groupe 3 : 581 enfants vaccinés par le VII3-cc Flucelvax^{MD} (B/Yamagata) (400 préalablement vaccinés, 181 non préalablement vaccinés) Filles : 49 %	* Les données relatives aux souches de grippe B ont été obtenues avec le VII3-cc contenant la lignée B appariée. Taux de séroprotection chez les enfants âgés de 4 à 17 ans, 3 semaines après l'administration de la dernière dose du vaccin : <table><tr><th rowspan="2">Souche</th><th colspan="2">Estimation (IC à 95 %), %</th></tr><tr><th>VII4-cc (sous-unitaire)</th><th>VII3-cc* (sous-unitaire)</th></tr><tr><td>A(H1N1)</td><td>99 (98 à 100)</td><td>99 (98 à 100)</td></tr><tr><td>A(H3N2)</td><td>100 (99 à 100)</td><td>99 (98 à 100)</td></tr><tr><td>B/Victoria</td><td>92 (91 à 94)</td><td>93 (90 à 95)</td></tr><tr><td>B/Yamagata</td><td>91 (89 à 93)</td><td>91 (88 à 93)</td></tr></table> * Les données relatives aux souches de grippe B ont été obtenues avec le VII3-cc contenant la lignée B appariée. Différence entre les taux de séroconversion (VII3-cc-VII4-cc) chez les enfants âgés de 4 à 17 ans, 3 semaines après l'administration de la dernière dose du vaccin : <table><tr><th rowspan="2">Souche</th><th colspan="2">Estimation (IC à 95 %)</th></tr><tr><th>VII4-cc (sous-unitaire)</th><th>VII3-cc* (sous-unitaire)</th></tr><tr><td>B/Victoria</td><td>67 (64 à 70)</td><td>33 (29 à 37)</td></tr></table>	Souche	Estimation (IC à 95 %), %		VII4-cc (sous-unitaire)	VII3-cc* (sous-unitaire)	A(H1N1)	99 (98 à 100)	99 (98 à 100)	A(H3N2)	100 (99 à 100)	99 (98 à 100)	B/Victoria	92 (91 à 94)	93 (90 à 95)	B/Yamagata	91 (89 à 93)	91 (88 à 93)	Souche	Estimation (IC à 95 %)		VII4-cc (sous-unitaire)	VII3-cc* (sous-unitaire)	B/Victoria	67 (64 à 70)	33 (29 à 37)		
Souche	Estimation (IC à 95 %), %																														
	VII4-cc (sous-unitaire)	VII3-cc* (sous-unitaire)																													
A(H1N1)	99 (98 à 100)	99 (98 à 100)																													
A(H3N2)	100 (99 à 100)	99 (98 à 100)																													
B/Victoria	92 (91 à 94)	93 (90 à 95)																													
B/Yamagata	91 (89 à 93)	91 (88 à 93)																													
Souche	Estimation (IC à 95 %)																														
	VII4-cc (sous-unitaire)	VII3-cc* (sous-unitaire)																													
B/Victoria	67 (64 à 70)	33 (29 à 37)																													

DÉTAILS DES ÉTUDES							SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats			Niveau de données probantes	Qualité
				B/Yama-gata	73 (70 à 76)	26 (23 à 30)		
				* Les données relatives aux souches de grippe B ont été obtenues avec le VII3-cc contenant la lignée B appariée.				

Abréviations : IC = intervalle de confiance; MGT = moyenne géométrique des titres; S. O. = sans objet; VII = vaccin inactivé contre l'influenza; VII3-cc = vaccin trivalent inactivé contre l'influenza issu de cultures cellulaires; VII4-cc = vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza issu de cultures cellulaires; ECR = essai contrôlé randomisé; É.-U. = États-Unis.

Tableau 8. Sommaire des données probantes sur l'innocuité de Flucelvax^{MD} Quad et de Flucelvax^{MD}

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																						
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																																					
Bart S., Cannon K., Herrington D., Mills R., Forleo-Neto E., Lindert K., Abdul MA. <i>Immunogenicity and safety of a cell culture-based quadrivalent influenza vaccine in adults: A phase III, double-blind, multicenter, randomized, non-inferiority study. Hum Vaccines Immunother, 2016;12(9):2278-88</i> ClinicalTrials.gov <i>Safety and Immunogenicity of Three Influenza Vaccines Adults Ages 18 and Older</i> NCT 01992094	VII4-cc (sous-unitaire)	ECR É.-U. Multicentre Saison grippale 2013-2014 Financée par Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. (actuellement exploitée par Seqirus Inc.)	Adultes en bonne santé de 18 ans et plus Femmes : 54,8 % Âge moyen : 57 ans Groupe 1 : 1 335 adultes ayant reçu le VII4-cc (sous-unité) Groupe 2 : 676 adultes ayant reçu le VII3-cc (B/Yamagata) (sous-unité) Groupe 3 : 669 adultes ayant reçu le VII3-cc (B/Victoria) (sous-unité)	Proportion des ÉI locaux et systémiques le plus souvent signalés sur demande chez les adultes ≥ 18 ans 1 à 7 jours après la vaccination : <table><tr><th colspan="2" rowspan="2">EI</th><th colspan="3">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII4-cc</th><th>VII3-cc (B/Yamagata)</th><th>VII3-cc (B/Victoria)</th></tr><tr><td>Locaux*</td><td>Douleur au point d'injection</td><td>33,6</td><td>27,8</td><td>29,4</td></tr><tr><td rowspan="2">Systémiques</td><td>Fatigue</td><td>13,5</td><td>16,3</td><td>12,2</td></tr><tr><td>Céphalées</td><td>14,0</td><td>13,4</td><td>13,4</td></tr></table> * Un cas d'ecchymose grave et un cas d'induration grave ont été observés dans le groupe VAT1c. Les ÉI locaux et systémiques signalés sur demande étaient généralement d'intensité légère à modérée. Un pourcentage semblable de sujets a signalé sur demande au moins un ÉI dans les trois groupes vaccinés. Proportion d'adultes signalant sur demande un ÉI (quel qu'il soit), par âge : <table><tr><th rowspan="2">Groupe d'âge</th><th colspan="3">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII4-cc</th><th>VII3-cc (B/Yamagata)</th><th>VII3-cc (B/Victoria)</th></tr><tr><td>18 à 64 ans</td><td>61,8</td><td>56,7</td><td>59,6</td></tr><tr><td>≥ 65</td><td>41,3</td><td>39,1</td><td>43,2</td></tr></table>	EI		Proportion (%)			VII4-cc	VII3-cc (B/Yamagata)	VII3-cc (B/Victoria)	Locaux*	Douleur au point d'injection	33,6	27,8	29,4	Systémiques	Fatigue	13,5	16,3	12,2	Céphalées	14,0	13,4	13,4	Groupe d'âge	Proportion (%)			VII4-cc	VII3-cc (B/Yamagata)	VII3-cc (B/Victoria)	18 à 64 ans	61,8	56,7	59,6	≥ 65	41,3	39,1	43,2	I	Bonne
EI		Proportion (%)																																									
		VII4-cc	VII3-cc (B/Yamagata)	VII3-cc (B/Victoria)																																							
Locaux*	Douleur au point d'injection	33,6	27,8	29,4																																							
Systémiques	Fatigue	13,5	16,3	12,2																																							
	Céphalées	14,0	13,4	13,4																																							
Groupe d'âge	Proportion (%)																																										
	VII4-cc	VII3-cc (B/Yamagata)	VII3-cc (B/Victoria)																																								
18 à 64 ans	61,8	56,7	59,6																																								
≥ 65	41,3	39,1	43,2																																								

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																			
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																																		
				Taux d'EI, quels qu'ils soient, signalés sur demande, par sexe : <table><tr><th rowspan="2">Sexe</th><th colspan="3">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII4-cc</th><th>VII3-cc (B/Yamagata)</th><th>VII3-cc (B/Victoria)</th></tr><tr><td>Femmes</td><td>57,9</td><td>54,1</td><td>54,2</td></tr><tr><td>Hommes</td><td>43,9</td><td>38,9</td><td>47,1</td></tr></table> Dans l'ensemble, les taux d'EI, quels qu'ils soient, signalés sur demande étaient semblables parmi les sujets de diverses origines ethniques. La proportion d'adultes ≥ 18 ans signalant un EI, quel qu'il soit, était de 16,1 %, de 14,7 % et de 16,5 % dans les groupes VII4-cc, VII3-cc (B/Yamagata) et VII3-cc (B/Victoria), respectivement. Proportion d'adultes âgés de 18 à 64 ans signalant sur demande des ÉI (entre le jour 1 et le jour 22; ÉIG, nécessitant des soins médicaux ou entraînant le retrait de l'étude, et MCAN entre le jour 1 et le jour 181) : <table><tr><th rowspan="2">Résultat</th><th colspan="3">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII4-cc</th><th>VII3-cc (B/Yamagata)</th><th>VII3-cc (B/Victoria)</th></tr><tr><td>Tout ÉI</td><td>31,9</td><td>26,7</td><td>32,6</td></tr><tr><td>ÉI possiblement ou probablement lié au traitement</td><td>4,2</td><td>2,7</td><td>4,6</td></tr><tr><td>Tout ÉIG</td><td>1,7</td><td>1,8</td><td>1,5</td></tr></table>	Sexe	Proportion (%)			VII4-cc	VII3-cc (B/Yamagata)	VII3-cc (B/Victoria)	Femmes	57,9	54,1	54,2	Hommes	43,9	38,9	47,1	Résultat	Proportion (%)			VII4-cc	VII3-cc (B/Yamagata)	VII3-cc (B/Victoria)	Tout ÉI	31,9	26,7	32,6	ÉI possiblement ou probablement lié au traitement	4,2	2,7	4,6	Tout ÉIG	1,7	1,8	1,5		
Sexe	Proportion (%)																																							
	VII4-cc	VII3-cc (B/Yamagata)	VII3-cc (B/Victoria)																																					
Femmes	57,9	54,1	54,2																																					
Hommes	43,9	38,9	47,1																																					
Résultat	Proportion (%)																																							
	VII4-cc	VII3-cc (B/Yamagata)	VII3-cc (B/Victoria)																																					
Tout ÉI	31,9	26,7	32,6																																					
ÉI possiblement ou probablement lié au traitement	4,2	2,7	4,6																																					
Tout ÉIG	1,7	1,8	1,5																																					

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																																		
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats			Niveau de données probantes	Qualité																																															
				<table><tr><td>ÉIG possiblement ou probablement lié au traitement</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>ÉI entraînant le retrait prématuré*</td><td>0</td><td>0</td><td>0,3</td></tr><tr><td>ÉI nécessitant des soins médicaux (ÉIM)</td><td>21,2</td><td>17,6</td><td>20,4</td></tr><tr><td>MCAN</td><td>3,6</td><td>3,0</td><td>3,7</td></tr><tr><td>Décès</td><td>0</td><td>0</td><td>0,3</td></tr></table> * Un sujet du groupe VII3-cc (B/Victoria) a été retiré de l'étude prématurément en raison de son décès. Proportion d'adultes âgés de ≥ 65 ans signalant spontanément des ÉI (entre le jour 1 et le jour 22; ÉIG, ÉIM ou entraînant le retrait de l'étude, et MCAN entre le jour 1 et le jour 181) : <table><tr><th rowspan="2">Résultat</th><th colspan="3">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII4-cc</th><th>VII3-cc (B/Yamagata)</th><th>VII3-cc (B/Victoria)</th></tr><tr><td>Tout ÉI</td><td>42,8</td><td>45,2</td><td>42,7</td></tr><tr><td>ÉI possiblement ou probablement lié au traitement</td><td>4,4</td><td>3,8</td><td>4,5</td></tr><tr><td>Tout ÉIG</td><td>6,2</td><td>4,7</td><td>4,7</td></tr><tr><td>ÉIG possiblement ou probablement lié au traitement</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>ÉI entraînant le retrait prématuré*</td><td>0,3</td><td>0,3</td><td>0</td></tr></table>			ÉIG possiblement ou probablement lié au traitement	0	0	0	ÉI entraînant le retrait prématuré*	0	0	0,3	ÉI nécessitant des soins médicaux (ÉIM)	21,2	17,6	20,4	MCAN	3,6	3,0	3,7	Décès	0	0	0,3	Résultat	Proportion (%)			VII4-cc	VII3-cc (B/Yamagata)	VII3-cc (B/Victoria)	Tout ÉI	42,8	45,2	42,7	ÉI possiblement ou probablement lié au traitement	4,4	3,8	4,5	Tout ÉIG	6,2	4,7	4,7	ÉIG possiblement ou probablement lié au traitement	0	0	0	ÉI entraînant le retrait prématuré*	0,3	0,3	0		
ÉIG possiblement ou probablement lié au traitement	0	0	0																																																				
ÉI entraînant le retrait prématuré*	0	0	0,3																																																				
ÉI nécessitant des soins médicaux (ÉIM)	21,2	17,6	20,4																																																				
MCAN	3,6	3,0	3,7																																																				
Décès	0	0	0,3																																																				
Résultat	Proportion (%)																																																						
	VII4-cc	VII3-cc (B/Yamagata)	VII3-cc (B/Victoria)																																																				
Tout ÉI	42,8	45,2	42,7																																																				
ÉI possiblement ou probablement lié au traitement	4,4	3,8	4,5																																																				
Tout ÉIG	6,2	4,7	4,7																																																				
ÉIG possiblement ou probablement lié au traitement	0	0	0																																																				
ÉI entraînant le retrait prématuré*	0,3	0,3	0																																																				

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																											
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																																										
				<table><tr><td>ÉIM</td><td>30,8</td><td>33,3</td><td>29,4</td></tr><tr><td>MCAN</td><td>5,8</td><td>4,4</td><td>5,0</td></tr><tr><td>Décès</td><td>0,8</td><td>1,5</td><td>0,3</td></tr></table> * Un sujet du groupe VII4-cc a abandonné l'étude en raison d'une leucémie myéloïde aiguë et d'une aggravation du diabète, et un sujet du groupe VII3-cc (B/Yamagata) a été retiré en raison de son décès. En tout, 12 décès ont été signalés au cours de l'étude. Aucun décès ni ÉI entraînant le retrait prématuré n'a été considéré comme lié au vaccin à l'étude. ÉIM le plus souvent signalés spontanément, par terme privilégié de MedDRA : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="3">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII4-cc</th><th>VII3-cc (B/Yamagata)</th><th>VII3-cc (B/Victoria)</th></tr><tr><td>Total</td><td>26,0</td><td>25,6</td><td>25,0</td></tr><tr><td>Sinusite</td><td>1,8</td><td>2,5</td><td>2,4</td></tr><tr><td>Bronchite</td><td>2,2</td><td>1,5</td><td>0,9</td></tr></table> ÉI considérés comme possiblement ou probablement liés au traitement le plus souvent signalés spontanément, par terme privilégié de MedDRA : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="3">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII4-cc</th><th>VII3-cc (B/Yamagata)</th><th>VII3-cc (B/Victoria)</th></tr><tr><td>Hémorragie au site d'injection</td><td>0,8</td><td>0,4</td><td>0,5</td></tr></table>	ÉIM	30,8	33,3	29,4	MCAN	5,8	4,4	5,0	Décès	0,8	1,5	0,3	ÉI	Proportion (%)			VII4-cc	VII3-cc (B/Yamagata)	VII3-cc (B/Victoria)	Total	26,0	25,6	25,0	Sinusite	1,8	2,5	2,4	Bronchite	2,2	1,5	0,9	ÉI	Proportion (%)			VII4-cc	VII3-cc (B/Yamagata)	VII3-cc (B/Victoria)	Hémorragie au site d'injection	0,8	0,4	0,5		
ÉIM	30,8	33,3	29,4																																													
MCAN	5,8	4,4	5,0																																													
Décès	0,8	1,5	0,3																																													
ÉI	Proportion (%)																																															
	VII4-cc	VII3-cc (B/Yamagata)	VII3-cc (B/Victoria)																																													
Total	26,0	25,6	25,0																																													
Sinusite	1,8	2,5	2,4																																													
Bronchite	2,2	1,5	0,9																																													
ÉI	Proportion (%)																																															
	VII4-cc	VII3-cc (B/Yamagata)	VII3-cc (B/Victoria)																																													
Hémorragie au site d'injection	0,8	0,4	0,5																																													

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																									
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																																								
				<table><tr><td>Fatigue</td><td>0,5</td><td>0,4</td><td>0,6</td></tr><tr><td>Myalgie</td><td>0,5</td><td>0,1</td><td>0,5</td></tr></table> MCAN le plus souvent signalée, par terme privilégié de MedDRA : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="3">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII4-cc</th><th>VII3-cc (B/Yamagata)</th><th>VII3-cc (B/Victoria)</th></tr><tr><td>Troubles du métabolisme et de la nutrition</td><td>0,8</td><td>0,7</td><td>0,5</td></tr><tr><td>Affection cardiaques</td><td>0,8</td><td>0,6</td><td>0,3</td></tr><tr><td>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</td><td>0,8</td><td>0,4</td><td>0,3</td></tr></table> Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes vaccinés ou les groupes d'âge quant à la proportion de sujets atteints d'une MCAN. Proportion de sujets de l'étude signalant spontanément un ÉI ou un ÉIM, par sexe : <table><tr><th>Sexe</th><th>ÉI</th><th>Proportion (%)</th></tr><tr><td rowspan="2">Femmes</td><td>Tout ÉI</td><td>32,7</td></tr><tr><td>ÉIM</td><td>22,3</td></tr><tr><td rowspan="2">Hommes</td><td>Tout EI</td><td>40,5</td></tr><tr><td>ÉIM</td><td>28,5</td></tr></table>	Fatigue	0,5	0,4	0,6	Myalgie	0,5	0,1	0,5	ÉI	Proportion (%)			VII4-cc	VII3-cc (B/Yamagata)	VII3-cc (B/Victoria)	Troubles du métabolisme et de la nutrition	0,8	0,7	0,5	Affection cardiaques	0,8	0,6	0,3	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	0,8	0,4	0,3	Sexe	ÉI	Proportion (%)	Femmes	Tout ÉI	32,7	ÉIM	22,3	Hommes	Tout EI	40,5	ÉIM	28,5		
Fatigue	0,5	0,4	0,6																																											
Myalgie	0,5	0,1	0,5																																											
ÉI	Proportion (%)																																													
	VII4-cc	VII3-cc (B/Yamagata)	VII3-cc (B/Victoria)																																											
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0,8	0,7	0,5																																											
Affection cardiaques	0,8	0,6	0,3																																											
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	0,8	0,4	0,3																																											
Sexe	ÉI	Proportion (%)																																												
Femmes	Tout ÉI	32,7																																												
	ÉIM	22,3																																												
Hommes	Tout EI	40,5																																												
	ÉIM	28,5																																												

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																																																
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																																																															
				Aucune différence majeure n'a été observée quant au profil d'ÉI signalés spontanément des vaccins VII4-cc, VII3-cc (B/Yamagata) et VII3-cc (B/Victoria), par groupe d'âge, sexe et race/origine ethnique.																																																																	
Ambrozaitis A, Groth N, Bugarini R, Sparacio V, Podda A, Lattanzi M. A novel mammalian cell-culture technique for consistent production of a well-tolerated and immunogenic trivalent subunit influenza vaccine. Vaccine, 2009;27(43):6022-9	VII3-cc (sous-unité)	ECR Lituanie Multicentre Saison grippale 2005-2006 Aucun financement déclaré	Adultes en bonne santé âgés de 18 à 60 ans Femmes : 61,0 % Âge moyen : 32,5 Nombre total de participants : 1 200 VII3-cc (3 lots de production consécutifs : A, B et C) : n = 1 028 VII3 à base d'œufs (Agrippal ^{MD} , Seqirus Inc.; commercialisé au Canada sous le nom d'Agriflu ^{MD}) : n = 171	Proportion de réactions locales et systémiques signalées chez les adultes de 18 à 60 ans 1 à 7 jours après la vaccination : <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc Lot A+B+C (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th><th>Valeur p*</th></tr><tr><td>Ensemble des réactions locales</td><td>29</td><td>25</td><td>0,35</td></tr><tr><td>Ecchymoses</td><td>4</td><td>6</td><td>0,26</td></tr><tr><td>Érythème</td><td>20</td><td>18</td><td>0,66</td></tr><tr><td>Induration</td><td>11</td><td>11</td><td>0,90</td></tr><tr><td>Enflure</td><td>7</td><td>8</td><td>0,96</td></tr><tr><td>Douleur</td><td>12</td><td>8</td><td>0,19</td></tr><tr><td>Ensemble des réactions systémiques</td><td>25</td><td>23</td><td>0,54</td></tr><tr><td>Frissons</td><td>6</td><td>7</td><td>0,73</td></tr><tr><td>Malaise</td><td>13</td><td>12</td><td>0,79</td></tr><tr><td>Myalgie</td><td>6</td><td>5</td><td>0,73</td></tr><tr><td>Arthralgie</td><td>3</td><td>1</td><td>0,30**</td></tr><tr><td>Céphalées</td><td>14</td><td>12</td><td>0,47</td></tr><tr><td>Sécrétion de sueur</td><td>4</td><td>3</td><td>0,41</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>13</td><td>11</td><td>0,55</td></tr></table>		Proportion (%)			VII3-cc Lot A+B+C (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Valeur p*	Ensemble des réactions locales	29	25	0,35	Ecchymoses	4	6	0,26	Érythème	20	18	0,66	Induration	11	11	0,90	Enflure	7	8	0,96	Douleur	12	8	0,19	Ensemble des réactions systémiques	25	23	0,54	Frissons	6	7	0,73	Malaise	13	12	0,79	Myalgie	6	5	0,73	Arthralgie	3	1	0,30**	Céphalées	14	12	0,47	Sécrétion de sueur	4	3	0,41	Fatigue	13	11	0,55	I	Bonne
	Proportion (%)																																																																				
	VII3-cc Lot A+B+C (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Valeur p*																																																																		
Ensemble des réactions locales	29	25	0,35																																																																		
Ecchymoses	4	6	0,26																																																																		
Érythème	20	18	0,66																																																																		
Induration	11	11	0,90																																																																		
Enflure	7	8	0,96																																																																		
Douleur	12	8	0,19																																																																		
Ensemble des réactions systémiques	25	23	0,54																																																																		
Frissons	6	7	0,73																																																																		
Malaise	13	12	0,79																																																																		
Myalgie	6	5	0,73																																																																		
Arthralgie	3	1	0,30**																																																																		
Céphalées	14	12	0,47																																																																		
Sécrétion de sueur	4	3	0,41																																																																		
Fatigue	13	11	0,55																																																																		

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																
				<table><tr><td>Fièvre (≥ 38 °C)</td><td>1</td><td>2</td><td>0,44**</td></tr><tr><td>Ensemble des autres indicateurs de réactogénicité</td><td>5</td><td>7</td><td>0,17</td></tr><tr><td>Patient resté à domicile en raison d'une réaction</td><td>3</td><td>2</td><td>1,00**</td></tr><tr><td>Recours à un analgésique ou à un antipyrétique</td><td>3</td><td>6</td><td>0,10</td></tr></table> * Valeur du test du khi carré de Pearson relative aux différences entre les groupes vaccinés (total pour le VII3-cc c. le VII3 à base d'œufs) ** Le test exact de Fisher a été utilisé dans les cas où le nombre prévu de cellules était < 1 ou lorsque le nombre prévu de cellules était < 5 pour > 20 % des cellules. Un décès a été signalé pendant la période de suivi de l'innocuité de 6 mois; 1 sujet du groupe VII3-cc s'est suicidé. Aucun décès ni ÉIG signalé au cours de l'étude n'a été considéré comme lié au vaccin VII3-cc.	Fièvre (≥ 38 °C)	1	2	0,44**	Ensemble des autres indicateurs de réactogénicité	5	7	0,17	Patient resté à domicile en raison d'une réaction	3	2	1,00**	Recours à un analgésique ou à un antipyrétique	3	6	0,10		
Fièvre (≥ 38 °C)	1	2	0,44**																			
Ensemble des autres indicateurs de réactogénicité	5	7	0,17																			
Patient resté à domicile en raison d'une réaction	3	2	1,00**																			
Recours à un analgésique ou à un antipyrétique	3	6	0,10																			
Szymczakiewicz-Multanowska A, Groth, N, Bugarini R, Lattanzi M, Casula D, Hilbert A, Tsai T, Podda A. <i>Safety and Immunogenicity of a Novel Influenza Subunit Vaccine Produced in Mammalian Cell Culture. J Infect Dis</i> , 2009;200(6): 841-8	VII3-cc (sous-unité)	Phase III, à l'insu de l'observateur ECR Pologne Multicentre Saison grippale 2004-2005	Adultes en bonne santé de 18 ans et plus Femmes : 58,0 % Âge moyen : Groupe d'âge de 18 à 60 ans : 38,7 Groupe d'âge > 60 ans : 69.1	Proportion de participants ayant reçu le VII3-cc ou le VII3 à base d'œufs qui ont signalé sur demande des réactions locales ou systémiques, par groupe d'âge, entre le jour 1 et le jour 7 suivant la vaccination : <table><tr><th>Groupe d'âge</th><th>ÉI</th><th>Proportion (%)</th></tr><tr><td>18 à 60 ans</td><td>Réactions locales et systémiques signalées sur demande</td><td>40</td></tr></table>	Groupe d'âge	ÉI	Proportion (%)	18 à 60 ans	Réactions locales et systémiques signalées sur demande	40	I	Bonne										
Groupe d'âge	ÉI	Proportion (%)																				
18 à 60 ans	Réactions locales et systémiques signalées sur demande	40																				

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE			
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats		Niveau de données probantes	Qualité	
ClinicalTrials.gov Safety and Immunogenicity of a Cell Culture-derived Influenza Vaccine in Healthy Adults and Elderly NCT 00492063		Financée par Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. (actuellement exploitée par Seqirus Inc.)	Nbre total de participants compris dans l'analyse : VII3-cc : Groupe d'âge de 18 à 60 ans : n = 652 Groupe d'âge > 60 ans : n = 678 VII3 à base d'œufs (Agrippal ^{MD}) : Groupe d'âge de 18 à 60 ans : n = 648 Groupe d'âge > 60 ans : n = 676	≥ 61 ans	Réactions locales et systémiques signalées sur demande	33		
				Proportion de participants ayant signalé des réactions locales et systémiques entre le jour 1 et le jour 7 suivant la vaccination, par groupe vacciné :				
				ÉI	Proportion (%)			
					VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)		
					Réactions locales	32		31
				Réactions systémiques		22		23
				Proportion de participants qui ont signalé une douleur au point d'injection, par groupe d'âge, entre le jour 1 et le jour 7 suivant la vaccination :				
				Groupe d'âge	ÉI	Proportion (%)		
						VII3-cc (sous-unité)		VII3 à base d'œufs (sous-unité)
				18 à 60 ans	Douleur au point d'injection	22*		17*
≥ 61 ans	Douleur au point d'injection	9**	5**					
* p < 0,05 ** p < 0,001								

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																															
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																																														
				Proportion d'adultes âgés de 18 à 60 ans ayant signalé sur demande des ÉI locaux entre le jour 1 et le jour 7 suivant la vaccination : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="3">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th><th>p*</th></tr><tr><td>Ecchymoses</td><td>3</td><td>3</td><td>0,51</td></tr><tr><td>Érythème</td><td>14</td><td>16</td><td>0,26</td></tr><tr><td>Induration</td><td>6</td><td>6</td><td>0,62</td></tr><tr><td>Enflure</td><td>4</td><td>4</td><td>0,76</td></tr><tr><td>Douleur</td><td>22</td><td>17</td><td>0,04**</td></tr></table> * Un test du khi carré de Pearson a été réalisé pour déterminer les différences entre les groupes vaccinés. ** p < 0,001 Proportion d'adultes âgés de 18 à 60 ans ayant signalé sur demande des réactions systémiques entre le jour 1 et le jour 7 suivant la vaccination : <table><tr><th rowspan="2">EI</th><th colspan="3">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th><th>p*</th></tr><tr><td>Frissons</td><td>4</td><td>4</td><td>0,56</td></tr><tr><td>Malaise</td><td>11</td><td>11</td><td>0,97</td></tr><tr><td>Myalgie</td><td>7</td><td>8</td><td>0,65</td></tr></table>	ÉI	Proportion (%)			VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	p*	Ecchymoses	3	3	0,51	Érythème	14	16	0,26	Induration	6	6	0,62	Enflure	4	4	0,76	Douleur	22	17	0,04**	EI	Proportion (%)			VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	p*	Frissons	4	4	0,56	Malaise	11	11	0,97	Myalgie	7	8	0,65		
ÉI	Proportion (%)																																																			
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	p*																																																	
Ecchymoses	3	3	0,51																																																	
Érythème	14	16	0,26																																																	
Induration	6	6	0,62																																																	
Enflure	4	4	0,76																																																	
Douleur	22	17	0,04**																																																	
EI	Proportion (%)																																																			
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	p*																																																	
Frissons	4	4	0,56																																																	
Malaise	11	11	0,97																																																	
Myalgie	7	8	0,65																																																	

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																			
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats				Niveau de données probantes	Qualité															
				Arthralgie	5	4	0,61																	
				Céphalées	12	12	0,90																	
				Sécrétion de sueur	4	4	0,91																	
				Fatigue	11	11	0,97																	
				Fièvre	< 1	1	0,29																	
				* Un test du khi carré de Pearson a été réalisé pour déterminer les différences entre les groupes vaccinés.																				
				Proportion d'adultes âgés de 18 à 60 ans ayant signalé sur demande d'autres réactions entre le jour 1 et le jour 7 suivant la vaccination :																				
				<table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="3">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th><th>p*</th></tr><tr><td>Patient resté à domicile en raison d'une réaction</td><td>2</td><td>2</td><td>0,69</td></tr><tr><td>Recours à un analgésique ou à un antipyrétique</td><td>7</td><td>6</td><td>0,67</td></tr></table>				ÉI	Proportion (%)			VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	p*	Patient resté à domicile en raison d'une réaction	2	2	0,69	Recours à un analgésique ou à un antipyrétique	7	6	0,67		
ÉI	Proportion (%)																							
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	p*																					
Patient resté à domicile en raison d'une réaction	2	2	0,69																					
Recours à un analgésique ou à un antipyrétique	7	6	0,67																					
				* Un test du khi carré de Pearson a été réalisé pour déterminer les différences entre les groupes vaccinés.																				
				Proportion d'adultes âgés ≥ 61 ans ayant signalé sur demande des ÉI locaux entre le jour 1 et le jour 7 suivant la vaccination :																				

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																																											
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																																																										
				<table><thead><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="3">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th><th>p*</th></tr></thead><tbody><tr><td>Ecchymoses</td><td>4</td><td>4</td><td>0,89</td></tr><tr><td>Érythème</td><td>11</td><td>11</td><td>0,99</td></tr><tr><td>Induration</td><td>5</td><td>4</td><td>0,32</td></tr><tr><td>Enflure</td><td>3</td><td>3</td><td>0,34</td></tr><tr><td>Douleur</td><td>9</td><td>5</td><td>0,001**</td></tr></tbody></table> * Un test du khi carré de Pearson a été réalisé pour déterminer les différences entre les groupes vaccinés. ** p < 0,001 Proportion d'adultes âgés ≥ 61 ans ayant signalé sur demande des réactions générales entre le jour 1 et le jour 7 suivant la vaccination : <table><thead><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="3">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th><th>p*</th></tr></thead><tbody><tr><td>Frissons</td><td>3</td><td>4</td><td>0,65</td></tr><tr><td>Malaise</td><td>10</td><td>11</td><td>0,65</td></tr><tr><td>Myalgie</td><td>7</td><td>8</td><td>0,25</td></tr><tr><td>Arthralgie</td><td>6</td><td>7</td><td>0,73</td></tr><tr><td>Céphalées</td><td>10</td><td>10</td><td>0,91</td></tr><tr><td>Sécrétion de sueur</td><td>6</td><td>7</td><td>0,66</td></tr></tbody></table>	ÉI	Proportion (%)			VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	p*	Ecchymoses	4	4	0,89	Érythème	11	11	0,99	Induration	5	4	0,32	Enflure	3	3	0,34	Douleur	9	5	0,001**	ÉI	Proportion (%)			VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	p*	Frissons	3	4	0,65	Malaise	10	11	0,65	Myalgie	7	8	0,25	Arthralgie	6	7	0,73	Céphalées	10	10	0,91	Sécrétion de sueur	6	7	0,66		
ÉI	Proportion (%)																																																															
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	p*																																																													
Ecchymoses	4	4	0,89																																																													
Érythème	11	11	0,99																																																													
Induration	5	4	0,32																																																													
Enflure	3	3	0,34																																																													
Douleur	9	5	0,001**																																																													
ÉI	Proportion (%)																																																															
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	p*																																																													
Frissons	3	4	0,65																																																													
Malaise	10	11	0,65																																																													
Myalgie	7	8	0,25																																																													
Arthralgie	6	7	0,73																																																													
Céphalées	10	10	0,91																																																													
Sécrétion de sueur	6	7	0,66																																																													

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																													
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																												
				<table><tr><td>Fatigue</td><td>11</td><td>12</td><td>0,34</td></tr><tr><td>Fièvre</td><td>1</td><td>1</td><td>1,00</td></tr></table> * Un test du khi carré de Pearson a été réalisé pour déterminer les différences entre les groupes vaccinés. Proportion d'adultes âgés ≥ 61 ans ayant signalé sur demande d'autres réactions entre le jour 1 et le jour 7 suivant la vaccination : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="3">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th><th>p*</th></tr><tr><td>Patient resté à domicile en raison d'une réaction</td><td>3</td><td>2</td><td>0,38</td></tr><tr><td>Recours à un analgésique ou à un antipyrétique</td><td>5</td><td>4</td><td>0,53</td></tr></table> * Un test du khi carré de Pearson a été réalisé pour déterminer les différences entre les groupes vaccinés. Aucune différence n'a été signalée entre les groupes vaccinés quant aux ÉI signalés spontanément (déclarés par 13 à 15 % des sujets de chaque groupe). Proportion de sujets ayant signalé des ÉI considérés comme possiblement ou probablement liés au vaccin : <table><tr><th rowspan="2">Groupe d'âge</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr></table>	Fatigue	11	12	0,34	Fièvre	1	1	1,00	ÉI	Proportion (%)			VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	p*	Patient resté à domicile en raison d'une réaction	3	2	0,38	Recours à un analgésique ou à un antipyrétique	5	4	0,53	Groupe d'âge	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)		
Fatigue	11	12	0,34																															
Fièvre	1	1	1,00																															
ÉI	Proportion (%)																																	
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	p*																															
Patient resté à domicile en raison d'une réaction	3	2	0,38																															
Recours à un analgésique ou à un antipyrétique	5	4	0,53																															
Groupe d'âge	Proportion (%)																																	
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																																

DÉTAILS DES ÉTUDES						SOMMAIRE																		
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats			Niveau de données probantes	Qualité																
				18 à 60 ans	2	4																		
				≥ 61 ans	2	2																		
				Des ÉIG sont survenus chez 1 % des sujets adultes (groupe de 18 à 60 ans) et chez 3 % des sujets âgés (groupe ≥ 61 ans).																				
				Les 3 participants décédés au cours de l'étude étaient des sujets âgés (≥ 61 ans) [1 dans le groupe recevant le VII3-cc et 2 dans le groupe recevant le VII3 à base d'œufs]. Aucun des ÉIG ni des décès n'a été considéré comme lié au vaccin.																				
Nolan T, Chotpitayasunondh T, Rasrio Capeding M, Carson S, David Senders S, Jaehnig P, de Rooij R, Chandra R. Safety and tolerability of a cell culture derived trivalent subunit inactivated influenza vaccine administered to healthy children and adolescents: A Phase III, randomized, multicenter, observer-blind study. Vaccine, 2016; 34:230-236	VII3-cc (sous-unité)	Phase III, à l'insu de l'observateur ECR Multicentre : É.-U. (18 centres) Australie (6 centres) Nouvelle-Zélande (2 centres) Philippines (5 centres)	Enfants et adolescents de 4 à 17 ans en bonne santé Filles (%) : Groupe d'âge de 4 à 8 ans : 52 % Groupe d'âge de 9 à 17 ans : 50 % Âge moyen : Groupe d'âge de 4 à 8 ans : 5,9 ans Groupe d'âge de 9 à 17 ans : 12,3 ans	Proportion de participants âgés de 4 à 8 ans (jamais vaccinés) ayant signalé sur demande des réactions dans les 7 jours suivant l'administration de la première dose : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr><tr><td>Tout ÉI</td><td>61</td><td>63</td></tr><tr><td>Locaux</td><td>48</td><td>43</td></tr><tr><td>Systémiques</td><td>34</td><td>32</td></tr></table> Proportion de participants âgés de 4 à 8 ans ayant signalé sur demande toute réaction dans les 7 jours suivant l'administration de la deuxième dose : <table><tr><th>ÉI</th><th>Proportion (%)</th></tr></table>			ÉI	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Tout ÉI	61	63	Locaux	48	43	Systémiques	34	32	ÉI	Proportion (%)	I	Passable
ÉI	Proportion (%)																							
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																						
Tout ÉI	61	63																						
Locaux	48	43																						
Systémiques	34	32																						
ÉI	Proportion (%)																							

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																									
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats			Niveau de données probantes	Qualité																																						
		Thaïlande (3 centres) Saison grippale 2013-2014 Financée par Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. (actuellement exploitée par Seqirus Inc.)	Nbre total de participants : n = 2 055 VII3-cc : n = 1 372 VII3 à base d'œufs (Fluvirin) : n = 683	<table><tr><th></th><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr><tr><td>Tout ÉI</td><td>48</td><td>52</td></tr><tr><td>Locaux</td><td>40</td><td>43</td></tr><tr><td>Systémiques</td><td>21</td><td>22</td></tr></table> Proportion de participants âgés de 4 à 17 ans ayant signalé sur demande des réactions dans les 7 jours suivant l'administration de la dose unique : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr><tr><td>Tout ÉI</td><td>63</td><td>54</td></tr><tr><td>Locaux</td><td>53</td><td>43</td></tr><tr><td>Systémiques</td><td>37</td><td>30</td></tr></table> Proportion de participants âgés de 4 à 8 ans ayant signalé sur demande toute réaction (grave* entre parenthèses) locale dans les 7 jours suivant la vaccination : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr><tr><td>Douleur</td><td>56 (1)</td><td>55</td></tr><tr><td>Érythème</td><td>22</td><td>17(< 1)</td></tr><tr><td>Induration</td><td>16</td><td>13</td></tr></table>		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Tout ÉI	48	52	Locaux	40	43	Systémiques	21	22	ÉI	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Tout ÉI	63	54	Locaux	53	43	Systémiques	37	30	ÉI	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Douleur	56 (1)	55	Érythème	22	17(< 1)	Induration	16	13		
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																																												
Tout ÉI	48	52																																												
Locaux	40	43																																												
Systémiques	21	22																																												
ÉI	Proportion (%)																																													
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																																												
Tout ÉI	63	54																																												
Locaux	53	43																																												
Systémiques	37	30																																												
ÉI	Proportion (%)																																													
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																																												
Douleur	56 (1)	55																																												
Érythème	22	17(< 1)																																												
Induration	16	13																																												

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																															
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																																														
				<table><tr><td>Enflure</td><td>13</td><td>11</td></tr><tr><td>Ecchymoses</td><td>10</td><td>9</td></tr></table> Proportion de participants âgés de 9 à 17 ans ayant signalé sur demande toute réaction (grave* entre parenthèses) locale dans les 7 jours suivant la vaccination : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr><tr><td>Douleur</td><td>52 (< 1)</td><td>42</td></tr><tr><td>Érythème</td><td>11 (< 1)</td><td>11</td></tr><tr><td>Induration</td><td>7</td><td>10</td></tr><tr><td>Enflure</td><td>5</td><td>8</td></tr><tr><td>Ecchymoses</td><td>4</td><td>3</td></tr></table> Proportion de participants âgés de 4 à 8 ans ayant signalé sur demande toute réaction (grave* entre parenthèses) systémique dans les 7 jours suivant la vaccination : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr><tr><td>Malaise</td><td>16 (1)</td><td>13 (1)</td></tr><tr><td>Myalgie</td><td>16 (1)</td><td>12 (< 1)</td></tr><tr><td>Céphalées</td><td>15 (< 1)</td><td>12 (< 1)</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>13 (1)</td><td>10 (1)</td></tr><tr><td>Perte d'appétit</td><td>10 (< 1)</td><td>7 (1)</td></tr></table>	Enflure	13	11	Ecchymoses	10	9	ÉI	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Douleur	52 (< 1)	42	Érythème	11 (< 1)	11	Induration	7	10	Enflure	5	8	Ecchymoses	4	3	ÉI	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Malaise	16 (1)	13 (1)	Myalgie	16 (1)	12 (< 1)	Céphalées	15 (< 1)	12 (< 1)	Fatigue	13 (1)	10 (1)	Perte d'appétit	10 (< 1)	7 (1)		
Enflure	13	11																																																		
Ecchymoses	10	9																																																		
ÉI	Proportion (%)																																																			
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																																																		
Douleur	52 (< 1)	42																																																		
Érythème	11 (< 1)	11																																																		
Induration	7	10																																																		
Enflure	5	8																																																		
Ecchymoses	4	3																																																		
ÉI	Proportion (%)																																																			
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																																																		
Malaise	16 (1)	13 (1)																																																		
Myalgie	16 (1)	12 (< 1)																																																		
Céphalées	15 (< 1)	12 (< 1)																																																		
Fatigue	13 (1)	10 (1)																																																		
Perte d'appétit	10 (< 1)	7 (1)																																																		

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																																									
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																																																								
				<table><tr><td>Nausées</td><td>8 (1)</td><td>8 (1)</td></tr><tr><td>Frissons</td><td>7 (< 1)</td><td>5 (1)</td></tr><tr><td>Sécrétion de sueur</td><td>6 (< 1)</td><td>6</td></tr><tr><td>Arthralgie</td><td>6 (< 1)</td><td>5 (< 1)</td></tr><tr><td>Température corporelle (> 38° C)</td><td>7</td><td>9</td></tr><tr><td>Analgésique/antipyrétique (prévention)</td><td>9</td><td>9</td></tr><tr><td>Analgésique/antipyrétique (traitement)</td><td>13</td><td>12</td></tr></table> Proportion de participants âgés de 9 à 17 ans ayant signalé sur demande toute réaction (grave* entre parenthèses) systémique dans les 7 jours suivant la vaccination : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr><tr><td>Malaise</td><td>15 (< 1)</td><td>14 (< 1)</td></tr><tr><td>Myalgie</td><td>19</td><td>13 (< 1)</td></tr><tr><td>Céphalées</td><td>16</td><td>16 (< 1)</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>19 (1)</td><td>17(< 1)</td></tr><tr><td>Perte d'appétit</td><td>7 (< 1)</td><td>4</td></tr><tr><td>Nausées</td><td>7</td><td>5</td></tr><tr><td>Frissons</td><td>6 (< 1)</td><td>2 (< 1)</td></tr><tr><td>Sécrétion de sueur</td><td>8 (< 1)</td><td>7</td></tr><tr><td>Arthralgie</td><td>8 (< 1)</td><td>4</td></tr><tr><td>Température corporelle (> 38° C)</td><td>2</td><td>1</td></tr></table>	Nausées	8 (1)	8 (1)	Frissons	7 (< 1)	5 (1)	Sécrétion de sueur	6 (< 1)	6	Arthralgie	6 (< 1)	5 (< 1)	Température corporelle (> 38° C)	7	9	Analgésique/antipyrétique (prévention)	9	9	Analgésique/antipyrétique (traitement)	13	12	ÉI	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Malaise	15 (< 1)	14 (< 1)	Myalgie	19	13 (< 1)	Céphalées	16	16 (< 1)	Fatigue	19 (1)	17(< 1)	Perte d'appétit	7 (< 1)	4	Nausées	7	5	Frissons	6 (< 1)	2 (< 1)	Sécrétion de sueur	8 (< 1)	7	Arthralgie	8 (< 1)	4	Température corporelle (> 38° C)	2	1		
Nausées	8 (1)	8 (1)																																																												
Frissons	7 (< 1)	5 (1)																																																												
Sécrétion de sueur	6 (< 1)	6																																																												
Arthralgie	6 (< 1)	5 (< 1)																																																												
Température corporelle (> 38° C)	7	9																																																												
Analgésique/antipyrétique (prévention)	9	9																																																												
Analgésique/antipyrétique (traitement)	13	12																																																												
ÉI	Proportion (%)																																																													
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																																																												
Malaise	15 (< 1)	14 (< 1)																																																												
Myalgie	19	13 (< 1)																																																												
Céphalées	16	16 (< 1)																																																												
Fatigue	19 (1)	17(< 1)																																																												
Perte d'appétit	7 (< 1)	4																																																												
Nausées	7	5																																																												
Frissons	6 (< 1)	2 (< 1)																																																												
Sécrétion de sueur	8 (< 1)	7																																																												
Arthralgie	8 (< 1)	4																																																												
Température corporelle (> 38° C)	2	1																																																												

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																													
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats			Niveau de données probantes	Qualité																										
				<table><tr><td>Analgésique/antipyrétique (prévention)</td><td>4</td><td>3</td></tr><tr><td>Analgésique/antipyrétique (traitement)</td><td>6</td><td>5</td></tr></table> * Les réactions étaient classées d'intensité légère, modérée ou grave selon qu'elles n'empêchaient pas, empêchaient un peu ou empêchaient complètement d'effectuer les activités quotidiennes, respectivement. Proportion de participants âgés de 4 à 8 ans ayant spontanément signalé des ÉI après l'administration de la première dose : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr><tr><td>Tout ÉI</td><td>33</td><td>31</td></tr><tr><td>ÉI au moins possiblement lié au vaccin</td><td>7</td><td>6</td></tr><tr><td>ÉIG</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>ÉIM</td><td>12</td><td>11</td></tr><tr><td>MCAN</td><td>0,3</td><td>0</td></tr></table> Chez les participants de 4 à 8 ans n'ayant jamais été vaccinés contre la grippe, des renseignements sur les ÉI ont été recueillis aux jours 1 à 49, et des renseignements sur les ÉIG, les ÉIM et les MCAN ont été recueillis jusqu'au jour 213.			Analgésique/antipyrétique (prévention)	4	3	Analgésique/antipyrétique (traitement)	6	5	ÉI	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Tout ÉI	33	31	ÉI au moins possiblement lié au vaccin	7	6	ÉIG	1	1	ÉIM	12	11	MCAN	0,3	0		
Analgésique/antipyrétique (prévention)	4	3																																
Analgésique/antipyrétique (traitement)	6	5																																
ÉI	Proportion (%)																																	
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																																
Tout ÉI	33	31																																
ÉI au moins possiblement lié au vaccin	7	6																																
ÉIG	1	1																																
ÉIM	12	11																																
MCAN	0,3	0																																

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																															
				Proportion de participants âgés de 4 à 8 ans ayant spontanément signalé des ÉI après l'administration de la deuxième dose : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr><tr><td>Tout ÉI</td><td>19</td><td>22</td></tr><tr><td>ÉI au moins possiblement lié au vaccin</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>ÉIG</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>ÉIM</td><td>38</td><td>42</td></tr><tr><td>MCAN</td><td>1</td><td>2</td></tr></table> Chez les participants de 4 à 8 ans n'ayant jamais été vaccinés contre la grippe, des renseignements sur les ÉI ont été recueillis aux jours 1 à 49, et des renseignements sur les ÉIG, les ÉIM et les MCAN ont été recueillis jusqu'au jour 213. Proportion de participants âgés de 9 à 17 ans (déjà vaccinés) ayant spontanément signalé des ÉI après l'administration d'une dose unique : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr><tr><td>Tout ÉI</td><td>23</td><td>26</td></tr><tr><td>ÉI au moins possiblement lié au vaccin</td><td>5</td><td>6</td></tr></table>	ÉI	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Tout ÉI	19	22	ÉI au moins possiblement lié au vaccin	2	4	ÉIG	2	2	ÉIM	38	42	MCAN	1	2	ÉI	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Tout ÉI	23	26	ÉI au moins possiblement lié au vaccin	5	6		
ÉI	Proportion (%)																																				
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																																			
Tout ÉI	19	22																																			
ÉI au moins possiblement lié au vaccin	2	4																																			
ÉIG	2	2																																			
ÉIM	38	42																																			
MCAN	1	2																																			
ÉI	Proportion (%)																																				
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																																			
Tout ÉI	23	26																																			
ÉI au moins possiblement lié au vaccin	5	6																																			

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																															
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats			Niveau de données probantes	Qualité																																												
				<table><tr><td>ÉIG</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>ÉIM</td><td>25</td><td>31</td></tr><tr><td>MCAN</td><td>0,4</td><td>0,3</td></tr></table> Chez les participants de 9 à 17 ans, des renseignements sur les ÉI ont été recueillis aux jours 1 à 28, et des renseignements sur les ÉIG, les ÉIM et les MCAN ont été recueillis jusqu'au jour 183. Proportion de participants âgés de 3 à 8 ans (jamais vaccinés ou déjà vaccinés) ayant signalé spontanément des ÉI, par terme privilégié : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr><tr><td>Infection des voies respiratoires supérieures</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td>Rhinopharyngite</td><td>3</td><td>3</td></tr><tr><td>Infection virale</td><td>4</td><td>3</td></tr><tr><td>Toux</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>Pyrexie</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>Céphalées</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Vomissements</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>Gastroentérite</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Rhinorrhée</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>Douleur oropharyngée</td><td>1</td><td>2</td></tr></table>			ÉIG	1	3	ÉIM	25	31	MCAN	0,4	0,3	ÉI	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Infection des voies respiratoires supérieures	11	12	Rhinopharyngite	3	3	Infection virale	4	3	Toux	3	4	Pyrexie	3	4	Céphalées	1	1	Vomissements	1	3	Gastroentérite	1	1	Rhinorrhée	1	2	Douleur oropharyngée	1	2		
ÉIG	1	3																																																		
ÉIM	25	31																																																		
MCAN	0,4	0,3																																																		
ÉI	Proportion (%)																																																			
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																																																		
Infection des voies respiratoires supérieures	11	12																																																		
Rhinopharyngite	3	3																																																		
Infection virale	4	3																																																		
Toux	3	4																																																		
Pyrexie	3	4																																																		
Céphalées	1	1																																																		
Vomissements	1	3																																																		
Gastroentérite	1	1																																																		
Rhinorrhée	1	2																																																		
Douleur oropharyngée	1	2																																																		

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																				
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																																			
				Proportion de participants âgés de 9 à 17 ans (déjà vaccinés) ayant signalé spontanément des EI, par terme privilégié : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr><tr><td>Infection des voies respiratoires supérieures</td><td>5</td><td>6</td></tr><tr><td>Rhinopharyngite</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>Infection virale</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Toux</td><td>0,6</td><td>0,3</td></tr><tr><td>Pyrexie</td><td>0,3</td><td>0,6</td></tr><tr><td>Céphalées</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>Vomissements</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Gastroentérite</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>Rhinorrhée</td><td>0,3</td><td>1</td></tr><tr><td>Douleur oropharyngée</td><td>1</td><td>1</td></tr></table> Aucun décès ni ÉIG lié au vaccin n'a été signalé au cours de l'étude. Aucun participant n'a abandonné l'étude en raison d'ÉI.	ÉI	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Infection des voies respiratoires supérieures	5	6	Rhinopharyngite	2	4	Infection virale	1	1	Toux	0,6	0,3	Pyrexie	0,3	0,6	Céphalées	2	1	Vomissements	1	1	Gastroentérite	1	2	Rhinorrhée	0,3	1	Douleur oropharyngée	1	1		
ÉI	Proportion (%)																																								
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																																							
Infection des voies respiratoires supérieures	5	6																																							
Rhinopharyngite	2	4																																							
Infection virale	1	1																																							
Toux	0,6	0,3																																							
Pyrexie	0,3	0,6																																							
Céphalées	2	1																																							
Vomissements	1	1																																							
Gastroentérite	1	2																																							
Rhinorrhée	0,3	1																																							
Douleur oropharyngée	1	1																																							
Vesikari T, Block SL, Guerra F, Lattanzi M, Holmes S, Izu A, Gaitatzis N, Katrin Hilbert A, Groth N. Immunogenicity, Safety	VII3-cc	ECR de phase II/III à l'insu de l'observateur Multicentre :	Enfants et adolescents de 3 à 17 ans en bonne santé Âge moyen : 7,4 ans	Proportion de sujets âgés de 3 à 8 ans ayant signalé tout ÉI local entre le jour 1 et le jour 7 suivant la vaccination : <table><tr><th rowspan="2">Dose</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs</th></tr></table>	Dose	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs	I	Passable																														
Dose	Proportion (%)																																								
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs																																							

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE			
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité		
and Reactogenicity of a Mammalian Cell-Culture-Derived Influenza Vaccine in Healthy Children and Adolescents Three to Seventeen Years of Age. <i>Pediatr Infect Dis J</i> , 2012; 31(5).494-500 ClinicalTrials.gov <i>Pediatric Safety and Immunogenicity Study of Cell-Culture Derived and Egg-based Subunit Influenza Vaccines in Healthy Children and Adolescents</i> NCT 00645411		E.-U. (16 centres)	Filles : 48,5 %					
		Finlande (14 centres)	N ^{bre} total de participants compris dans l'analyse : VII3-cc, 2 doses (3 à 8 ans) : n = 1 599 VII3 à base d'œufs (Fluvirin), 2 doses (3 à 8 ans) : n = 1 013 VII3-cc, dose unique (9 à 17 ans) : n = 652 VII3 à base d'œufs (Fluvirin), dose unique (9 à 17 ans) : n = 316				(sous-unité)	
		Croatie (9 centres)		1 ^{re}			38	35
		Hongrie (8 centres)		2 ^e			35	34
		Lituanie (6 centres)		Proportion de sujets âgés de 3 à 8 ans ayant signalé tout ÉI systémique entre le jour 1 et le jour 7 suivant la vaccination :				
		Italie (5 centres)		Proportion (%)				
		Roumanie (2 centres)		EI			VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)
		D'octobre 2007 à juillet 2008		1 ^{re}			23	26
		Financée en partie par les fonds publics de l'Office of Public Health Emergency Preparedness, Office of Research and Development Coordination du gouvernement		2 ^e			15	19
				Proportion de sujets âgés de 9 à 17 ans ayant signalé tout ÉI entre le jour 1 et le jour 7 suivant la vaccination :				
Proportion (%)								
	ÉI	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)					
Locaux	42	45						
Systémiques	29	30						
Proportion de sujets âgés de 3 à 8 ans ayant signalé sur demande des ÉI locaux d'intensité légère ou grave (entre parenthèses) entre le jour 1 et le jour 7 suivant l'administration de la 1 ^{re} dose de vaccin :								
	ÉI au site d'injection	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)					

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																					
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats			Niveau de données probantes	Qualité																		
		fédéral américain, par contrat à Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc.(actuellement exploitée par Seqirus Inc.)		<table><tr><td>Douleur</td><td>28 (< 1)</td><td>25 (< 1)</td></tr><tr><td>Érythème</td><td>12</td><td>14</td></tr><tr><td>Induration</td><td>5</td><td>4</td></tr><tr><td>Ecchymoses</td><td>6</td><td>6</td></tr><tr><td>Enflure</td><td>4</td><td>5</td></tr></table>	Douleur	28 (< 1)	25 (< 1)	Érythème	12	14	Induration	5	4	Ecchymoses	6	6	Enflure	4	5							
Douleur	28 (< 1)	25 (< 1)																								
Érythème	12	14																								
Induration	5	4																								
Ecchymoses	6	6																								
Enflure	4	5																								
				Proportion de sujets âgés de 3 à 8 ans ayant signalé sur demande des ÉI locaux d'intensité légère ou grave (entre parenthèses) entre le jour 1 et le jour 7 suivant l'administration de la 2 ^e dose de vaccin :																						
				<table><tr><th rowspan="2">ÉI au site d'injection</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr><tr><td>Douleur</td><td>27 (< 1)</td><td>27 (< 1)</td></tr><tr><td>Érythème</td><td>13</td><td>12</td></tr><tr><td>Induration</td><td>4</td><td>5</td></tr><tr><td>Ecchymoses</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>Enflure</td><td>5</td><td>5</td></tr></table>	ÉI au site d'injection	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Douleur	27 (< 1)	27 (< 1)	Érythème	13	12	Induration	4	5	Ecchymoses	3	4	Enflure	5	5		
ÉI au site d'injection	Proportion (%)																									
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																								
Douleur	27 (< 1)	27 (< 1)																								
Érythème	13	12																								
Induration	4	5																								
Ecchymoses	3	4																								
Enflure	5	5																								
				Proportion de sujets âgés de 3 à 8 ans ayant signalé sur demande des ÉI systémiques d'intensité légère ou grave (entre parenthèses) entre le jour 1 et le jour 7 suivant l'administration de la 1 ^{re} dose de vaccin :																						
				<table><tr><th rowspan="2">EI</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr><tr><td>Frissons</td><td>3 (< 1)</td><td>5 (< 1)</td></tr><tr><td>Malaise</td><td>6 (1)</td><td>8 (1)</td></tr><tr><td>Myalgie</td><td>9 (< 1)</td><td>7 (< 1)</td></tr></table>	EI	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Frissons	3 (< 1)	5 (< 1)	Malaise	6 (1)	8 (1)	Myalgie	9 (< 1)	7 (< 1)								
EI	Proportion (%)																									
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																								
Frissons	3 (< 1)	5 (< 1)																								
Malaise	6 (1)	8 (1)																								
Myalgie	9 (< 1)	7 (< 1)																								

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																						
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats			Niveau de données probantes	Qualité																																			
				Arthralgie	3	1																																					
				Céphalées	8 (1)	10 (< 1)																																					
				Sécrétion de sueur	2 (< 1)	2 (< 1)																																					
				Fatigue	10 (< 1)	12 (1)																																					
				Fièvre (≥ 38 °C)	3 (< 1)	4 (< 1)																																					
				Analgésique/antipyrétique	9	10																																					
				Patient reste à la maison	3	4																																					
				Proportion de sujets âgés de 3 à 8 ans ayant signalé sur demande des EI systémiques d'intensité légère ou grave (entre parenthèses) entre le jour 1 et le jour 7 suivant l'administration de la 2 ^e dose de vaccin :																																							
				<table><tr><th rowspan="2">EI</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr><tr><td>Frissons</td><td>2 (< 1)</td><td>3 (< 1)</td></tr><tr><td>Malaise</td><td>5 (1)</td><td>5 (< 1)</td></tr><tr><td>Myalgie</td><td>6 (< 1)</td><td>7 (< 1)</td></tr><tr><td>Arthralgie</td><td>2 (< 1)</td><td>2</td></tr><tr><td>Céphalées</td><td>5 (< 1)</td><td>7 (< 1)</td></tr><tr><td>Sécrétion de sueur</td><td>1 (< 1)</td><td>1</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>6 (1)</td><td>8 (< 1)</td></tr><tr><td>Fièvre (≥ 38 °C)</td><td>2 (< 1)</td><td>2</td></tr><tr><td>Analgésique/antipyrétique</td><td>7</td><td>6</td></tr><tr><td>Patient reste à la maison</td><td>2</td><td>2</td></tr></table>			EI	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Frissons	2 (< 1)	3 (< 1)	Malaise	5 (1)	5 (< 1)	Myalgie	6 (< 1)	7 (< 1)	Arthralgie	2 (< 1)	2	Céphalées	5 (< 1)	7 (< 1)	Sécrétion de sueur	1 (< 1)	1	Fatigue	6 (1)	8 (< 1)	Fièvre (≥ 38 °C)	2 (< 1)	2	Analgésique/antipyrétique	7	6	Patient reste à la maison	2	2		
EI	Proportion (%)																																										
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																																									
Frissons	2 (< 1)	3 (< 1)																																									
Malaise	5 (1)	5 (< 1)																																									
Myalgie	6 (< 1)	7 (< 1)																																									
Arthralgie	2 (< 1)	2																																									
Céphalées	5 (< 1)	7 (< 1)																																									
Sécrétion de sueur	1 (< 1)	1																																									
Fatigue	6 (1)	8 (< 1)																																									
Fièvre (≥ 38 °C)	2 (< 1)	2																																									
Analgésique/antipyrétique	7	6																																									
Patient reste à la maison	2	2																																									

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																																		
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																																																	
				Proportion de sujets âgés de 9 à 17 ans ayant signalé sur demande des ÉI locaux d'intensité légère ou grave (entre parenthèses) entre le jour 1 et le jour 7 suivant la vaccination : <table><tr><th rowspan="2">ÉI au site d'injection</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr><tr><td>Douleur</td><td>34 (< 1)</td><td>38 (1)</td></tr><tr><td>Érythème</td><td>14</td><td>14</td></tr><tr><td>Induration</td><td>7</td><td>9</td></tr><tr><td>Ecchymoses</td><td>5</td><td>3</td></tr><tr><td>Enflure</td><td>5</td><td>5</td></tr></table> Proportion de sujets âgés de 9 à 17 ans ayant signalé sur demande des ÉI systémiques d'intensité légère ou grave (entre parenthèses) entre le jour 1 et le jour 7 suivant la vaccination : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr><tr><td>Frissons</td><td>4 (< 1)</td><td>4 (< 1)</td></tr><tr><td>Malaise</td><td>9 (1)</td><td>11 (1)</td></tr><tr><td>Myalgie</td><td>15 (< 1)</td><td>19 (1)</td></tr><tr><td>Arthralgie</td><td>4 (< 1)</td><td>5</td></tr><tr><td>Céphalées</td><td>14 (< 1)</td><td>14 (1)</td></tr><tr><td>Sécrétion de sueur</td><td>2</td><td>1 (< 1)</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>9 (1)</td><td>13 (1)</td></tr><tr><td>Fièvre (≥ 38 °C)</td><td>1</td><td>1</td></tr></table>	ÉI au site d'injection	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Douleur	34 (< 1)	38 (1)	Érythème	14	14	Induration	7	9	Ecchymoses	5	3	Enflure	5	5	ÉI	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Frissons	4 (< 1)	4 (< 1)	Malaise	9 (1)	11 (1)	Myalgie	15 (< 1)	19 (1)	Arthralgie	4 (< 1)	5	Céphalées	14 (< 1)	14 (1)	Sécrétion de sueur	2	1 (< 1)	Fatigue	9 (1)	13 (1)	Fièvre (≥ 38 °C)	1	1		
ÉI au site d'injection	Proportion (%)																																																						
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																																																					
Douleur	34 (< 1)	38 (1)																																																					
Érythème	14	14																																																					
Induration	7	9																																																					
Ecchymoses	5	3																																																					
Enflure	5	5																																																					
ÉI	Proportion (%)																																																						
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																																																					
Frissons	4 (< 1)	4 (< 1)																																																					
Malaise	9 (1)	11 (1)																																																					
Myalgie	15 (< 1)	19 (1)																																																					
Arthralgie	4 (< 1)	5																																																					
Céphalées	14 (< 1)	14 (1)																																																					
Sécrétion de sueur	2	1 (< 1)																																																					
Fatigue	9 (1)	13 (1)																																																					
Fièvre (≥ 38 °C)	1	1																																																					

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																		
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																	
				<table><tr><td>Analgésique/ antipyrétique</td><td>6</td><td>10</td></tr><tr><td>Patient reste à la maison</td><td>1</td><td>3</td></tr></table> Les réactions locales et systémiques graves signalées sur demande étaient rares et comparables entre les groupes d'âge et les vaccins; ≤ 1 % des réactions étaient classées d'intensité grave. Proportion de sujets âgés de 3 à 8 ans ayant signalé spontanément des ÉI* pendant les 50 jours de l'étude : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="2">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th></tr><tr><td>1^{re}</td><td>32</td><td>34</td></tr><tr><td>2^e</td><td>18</td><td>20</td></tr></table> * De 5 à 8 % des ÉI étaient considérés comme possiblement liés au vaccin. De 19 à 20 % des sujets de 8 à 17 ans ont signalé spontanément des ÉI pendant les 29 jours de l'étude, dont 3 % étaient considérés comme au moins possiblement liés au vaccin. Des ÉI ont été signalés spontanément par 1 à 4 % des sujets de tous les groupes d'âge et de vaccin; entre 0 et < 1 % de ces ÉI étaient considérés comme au moins possiblement liés aux vaccins à l'étude. En tout, 28 ÉIG ont été signalés au cours de l'étude (4 durant le mois suivant la vaccination et 24 pendant le	Analgésique/ antipyrétique	6	10	Patient reste à la maison	1	3	ÉI	Proportion (%)		VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	1 ^{re}	32	34	2 ^e	18	20		
Analgésique/ antipyrétique	6	10																					
Patient reste à la maison	1	3																					
ÉI	Proportion (%)																						
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)																					
1 ^{re}	32	34																					
2 ^e	18	20																					

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																										
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																									
				suivi de l'innocuité de 6 mois). Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au vaccin. Aucun décès n'a été signalé.																											
Frey S, Vesikari T, Szymczakiewicz-Multanowska A, Lattanzi M, Izu A, Groth N, Holmes S. <i>Clinical Efficacy of Cell Culture-Derived and Egg-Derived Inactivated Subunit Influenza Vaccines in Healthy Adults. Clin Infect Dis</i> , 2010; 51(9):997-1004 ClinicalTrials.gov <i>Efficacy Study of Two Influenza Vaccines and Placebo in Healthy Adult Subjects</i> NCT 00630331	VII3-cc (sous-unité)	ECR à l'insu de l'observateur Multicentre : É.-U. Finlande Pologne Saison grippale 2007-2008 Financée par Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. (actuellement exploitée par Seqirus Inc.)	Adultes de 18 à 49 ans en bonne santé Âge moyen : 32,7 à 33,0 ans Femmes : 54 à 55 % Nbre total de participants compris dans l'analyse (innocuité) : VII3-cc : n = 3 813 VII3 à base d'œufs (Agrippa ^{MD}) : n = 3 669 Placebo : n = 3 894	La proportion globale de participants ayant signalé sur demande des réactions locales et systémiques entre les jours 1 et 7 suivant la vaccination (sauf les ÉIG) par terme de MedDRA était de 51,11 % dans le groupe recevant le VII3-cc, de 46,42 % dans le groupe recevant le VII3 à base d'œufs et de 35,62 % dans le groupe placebo Proportion de participants ayant signalé sur demande des réactions locales entre les jours 1 et 7 suivant la vaccination (sauf les ÉIG) par terme de MedDRA : <table><tr><th rowspan="2">ÉI au site d'injection</th><th colspan="3">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII3-cc (sous-unité)</th><th>VII3 à base d'œufs (sous-unité)</th><th>Placebo (sous-unité)</th></tr><tr><td>Érythème</td><td>13,38</td><td>13,41</td><td>10,04</td></tr><tr><td>Induration</td><td>6,27</td><td>5,64</td><td>2,59</td></tr><tr><td>Douleur</td><td>30,37</td><td>24,34</td><td>9,63</td></tr><tr><td>Enflure</td><td>5,72</td><td>4,93</td><td>2,65</td></tr></table> Proportion de participants ayant signalé sur demande des réactions systémiques entre les jours 1 et 7 suivant la vaccination (sauf les ÉIG) par terme de MedDRA : <table><tr><th>ÉI</th><th>Proportion (%)</th></tr></table>	ÉI au site d'injection	Proportion (%)			VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Placebo (sous-unité)	Érythème	13,38	13,41	10,04	Induration	6,27	5,64	2,59	Douleur	30,37	24,34	9,63	Enflure	5,72	4,93	2,65	ÉI	Proportion (%)	I	Passable
ÉI au site d'injection	Proportion (%)																														
	VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Placebo (sous-unité)																												
Érythème	13,38	13,41	10,04																												
Induration	6,27	5,64	2,59																												
Douleur	30,37	24,34	9,63																												
Enflure	5,72	4,93	2,65																												
ÉI	Proportion (%)																														

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE				
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats				Niveau de données probantes	Qualité
					VII3-cc (sous-unité)	VII3 à base d'œufs (sous-unité)	Placebo (sous-unité)		
				Frissons	5,56	5,78	5,78		
				Fatigue	10,23	11,01	9,91		
				Malaise	7,61	7,09	6,11		
				Myalgie	11,83	10,06	7,14		
				Cépha-lées	14,98	15,10	15,33		
				Des ÉI possiblement ou probablement liés au vaccin ont été signalés spontanément par 1 à 2 % des participants à l'étude entre les jours 1 et 7 et par < 1 % des participants entre les jours 8 et 23. Aucun ÉI n'a été signalé entre les jours 23 et 181.					
				En tout, 4 décès ont été signalés au cours de l'étude : 2 dans le groupe VII3-cc, 1 dans le groupe VII3, et 1 dans le groupe placebo. Les décès ont été considérés comme non liés au vaccin à l'étude.					
				Dans l'ensemble, 127 autres ÉIG ont été signalés au cours de l'étude : 42 dans le groupe VII3-cc, 35 dans le groupe VAT et 38 dans le groupe placebo. Les ÉIG ont été considérés comme non liés aux vaccins à l'étude.					
Hartvickson R., Cruz M., Ervin J., Brandon D., Forleo-Neto E., Dagnew A.F., Chandra R., Lindert K.,Mateen A.A.	VII4-cc (sous-unitaire)	ECR É.-U. Multicentre	Enfants et adolescents de 4 à 17 ans en bonne santé Groupe 1 :	Proportion d'enfants ayant signalé sur demande des ÉI (selon l'âge) dans les 7 jours suivant l'administration de la 1 ^{re} dose du vaccin :				II-2	Passable
	Âge*	ÉI	Proportion (%)**						

DÉTAILS DES ÉTUDES										SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats					Niveau de données probantes	Qualité	
<i>Non-inferiority of mammalian cell-derived quadrivalent subunit influenza virus vaccines compared to trivalent subunit influenza virus vaccines in healthy children: A phase III randomized, multicenter, double-blind clinical trial. Int J Infect Dis, 2015;41:65-72</i> ClinicalTrial.gov <i>Safety and Immunogenicity of Three Influenza Vaccines in Children Aged 4 Years Old to Less than 18 Years Old</i> NCT 01992107		Saison grippale 2013-2014 Financée par Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. (actuellement exploitée par Seqirus Inc.)	1 159 enfants ayant reçu le VII4-cc Flucelvax ^{MD} (819 préalablement vaccinés et 340 non préalablement vaccinés) Filles : 48 % Groupe 2 : 593 enfants vaccinés par le VII3-cc Flucelvax ^{MD} (B/Yamagata) (420 préalablement vaccinés, 173 non préalablement vaccinés) Filles : 48 % Groupe 3 : 581 enfants vaccinés par le IIV3-cc Flucelvax ^{MD} (B/Victoria) (400 préalablement vaccinés, 181 non préalablement vaccinés) Filles : 49 %			VII4-cc (sous-unitaire)	VII3-cc (B/Yamagata) (sous-unité)	VII3-cc (B/Victoria) (sous-unité)			
				4 à 5	Tout ÉI	65	58	57			
					Locaux	57	56	51			
					Systémiques	28	20	18			
					Autres	10	5	4			
				6 à 8	Tout ÉI	69	72	69			
					Locaux	64	67	62			
					Systémiques	31	36	35			
					Autres	9	9	9			
				9 à 18	Tout ÉI	71	68	61			
					Locaux	65	60	55			
					Systémiques	40	41	33			
					Autres	6	8	7			
				* Les sujets de 4 à 5 ans et de 6 à 9 ans n'ayant jamais été vaccinés ont reçu 2 doses de vaccin, et les sujets de 4 à 5 ans, de 6 à 8 ans et de 9 à 17 ans déjà vaccinés ont reçu 1 dose de vaccin.							
** Les données sur la 1 ^{re} dose de vaccin comprennent les sujets de 4 à 5 ans et de 6 à 8 ans déjà vaccinés et jamais vaccinés.											
Proportion d'enfants ayant signalé sur demande des ÉI (selon l'âge) dans les 7 jours suivant l'administration de la 2 ^e dose du vaccin :											
Âge*	ÉI	Proportion (%)									

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE					
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats					Niveau de données probantes	Qualité
						VII4-cc (sous-unitaire)	VII3-cc (B/ Yamagata) (sous-unité)	VII3-cc (B/Victoria) (sous-unité)		
				4 à 5	Tout ÉI	60	49	43		
					Locaux	53	44	36		
					Systémi-ques	31	23	19		
					Autres	4	8	2		
				6 à 8	Tout ÉI	57	63	64		
					Locaux	50	57	57		
					Systémi-ques	22	27	23		
					Autres	8	7	10		
* Les sujets de 4 à 5 ans et de 6 à 9 ans n'ayant jamais été vaccinés ont reçu 2 doses de vaccin, et les sujets de 4 à 5 ans, de 6 à 8 ans et de 9 à 17 ans déjà vaccinés ont reçu 1 dose de vaccin. Dans tous les groupes vaccinés, l'ÉI local le plus souvent signalé sur demande était la sensibilité au point d'injection chez les enfants de 4 à 5 ans et la douleur au point d'injection chez les enfants de 6 à 8 ans et de 9 à 17 ans. Les ÉI systémiques le plus souvent signalés sur demande dans tous les groupes vaccinés étaient la somnolence, la fatigue et les maux de tête chez les enfants de 4 à 5 ans, de 6 à 8 ans et de 9 à 17 ans, respectivement.										

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																												
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																											
				Pourcentages d'enfants ayant signalé spontanément des EI, par groupe : <table><tr><th rowspan="2">ÉI</th><th colspan="3">Proportion (%)</th></tr><tr><th>VII4-cc (sous-unité)</th><th>VII3-cc (B/Yamagata) (sous-unité)</th><th>VII3-cc (B/Victoria) (sous-unité)</th></tr><tr><td>Tout ÉI</td><td>24</td><td>24</td><td>27</td></tr><tr><td>Au moins possiblement lié au vaccin</td><td>5</td><td>6</td><td>5</td></tr><tr><td>ÉIG</td><td>1</td><td>1</td><td>< 1</td></tr><tr><td>ÉIM</td><td>27</td><td>27</td><td>27</td></tr><tr><td>MCAN</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr></table> Aucun ÉIG n'était considéré comme lié au vaccin à l'étude selon les chercheurs. Aucun décès n'a été signalé pendant l'étude.	ÉI	Proportion (%)			VII4-cc (sous-unité)	VII3-cc (B/Yamagata) (sous-unité)	VII3-cc (B/Victoria) (sous-unité)	Tout ÉI	24	24	27	Au moins possiblement lié au vaccin	5	6	5	ÉIG	1	1	< 1	ÉIM	27	27	27	MCAN	2	2	2		
ÉI	Proportion (%)																																
	VII4-cc (sous-unité)	VII3-cc (B/Yamagata) (sous-unité)	VII3-cc (B/Victoria) (sous-unité)																														
Tout ÉI	24	24	27																														
Au moins possiblement lié au vaccin	5	6	5																														
ÉIG	1	1	< 1																														
ÉIM	27	27	27																														
MCAN	2	2	2																														
Loebermann M, Fritzsche C, Geerdes-Fenge H, Heijnen E, Kirby D, Reisinger EC. A phase III, open-label, single-arm, study to evaluate the safety and immunogenicity of a trivalent, surface antigen inactivated subunit influenza virus vaccine produced in mammalian	VII3-cc (sous-unité)	Étude ouverte de phase III à un seul groupe Allemagne Centre unique Saison grippale	Adultes de 18 à ≤ 60 ans et ≥ 61 ans en bonne santé Âge moyen : 53,8 ans Femmes : 56 % Nbre total de participants : n = 126	Proportion de sujets de 18 à ≤ 60 ans ayant signalé sur demande des ÉI après l'administration du VII3-cc : <table><tr><th>ÉI</th><th>Proportion (%)</th></tr><tr><td>Tout ÉI</td><td>57</td></tr><tr><td>Locaux*</td><td>51</td></tr><tr><td>Douleur au site d'injection</td><td>49</td></tr><tr><td>Induration</td><td>8</td></tr><tr><td>Systémiques**</td><td>27</td></tr><tr><td>Céphalées</td><td>17</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>16</td></tr></table>	ÉI	Proportion (%)	Tout ÉI	57	Locaux*	51	Douleur au site d'injection	49	Induration	8	Systémiques**	27	Céphalées	17	Fatigue	16	II-3	Passable											
ÉI	Proportion (%)																																
Tout ÉI	57																																
Locaux*	51																																
Douleur au site d'injection	49																																
Induration	8																																
Systémiques**	27																																
Céphalées	17																																
Fatigue	16																																

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																									
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																								
cell culture (Optaflu®) in healthy adults. Infection, 2019; 47:105-109 ClinicalTrial.gov Safety and Immunogenicity of a Cell Derived Subunit Trivalent Nonadjuvanted Influenza Study Vaccine in Adults Aged 18 Years and Above NCT 01880697		2013-2014 Financée par Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. (actuellement exploitée par Seqirus Inc.)	Adultes de 18 à ≤ 60 ans : n = 63 Adultes ≥ 61 ans : n = 63	<table><tr><td>Malaise</td><td>5</td></tr><tr><td>Arthralgie</td><td>5</td></tr></table>	Malaise	5	Arthralgie	5																						
				Malaise	5																									
Arthralgie	5																													
* Seuil de l'érythème, des ecchymoses et de l'induration : grade 0 (< 10 mm), quel qu'il soit (≥ 10 mm) ** Comprend les sujets ayant une température corporelle ≥ 38° C quelle que soit la méthode de mesure Proportion de sujets de ≥ 61 ans ayant signalé sur demande des ÉI après l'administration du VII3-cc : <table><tr><th>ÉI</th><th>Proportion (%)</th></tr><tr><td>Tout ÉI</td><td>35</td></tr><tr><td>Locaux*</td><td>29</td></tr><tr><td>Douleur au site d'injection</td><td>29</td></tr><tr><td>Induration</td><td>< 2</td></tr><tr><td>Systémiques**</td><td>13</td></tr><tr><td>Céphalées</td><td>10</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>S.O.</td></tr><tr><td>Malaise</td><td>S.O.</td></tr><tr><td>Arthralgie</td><td>5</td></tr></table> * Seuil de l'érythème, des ecchymoses et de l'induration : grade 0 (< 10 mm), quel qu'il soit (≥ 10 mm) ** Comprend les sujets ayant une température corporelle ≥ 38° C quelle que soit la méthode de mesure Proportion de tous les sujets ayant signalé sur demande des ÉI après l'administration du VII3-cc : <table><tr><th>ÉI</th><th>Proportion (%)</th></tr><tr><td>Tout ÉI</td><td>46</td></tr><tr><td>Locaux*</td><td>40</td></tr><tr><td>Douleur</td><td>39</td></tr><tr><td>Induration</td><td>5</td></tr></table>	ÉI	Proportion (%)	Tout ÉI	35	Locaux*	29	Douleur au site d'injection	29	Induration	< 2	Systémiques**	13	Céphalées	10	Fatigue	S.O.	Malaise	S.O.	Arthralgie	5	ÉI	Proportion (%)	Tout ÉI	46	Locaux*	40	Douleur	39	Induration	5
ÉI	Proportion (%)																													
Tout ÉI	35																													
Locaux*	29																													
Douleur au site d'injection	29																													
Induration	< 2																													
Systémiques**	13																													
Céphalées	10																													
Fatigue	S.O.																													
Malaise	S.O.																													
Arthralgie	5																													
ÉI	Proportion (%)																													
Tout ÉI	46																													
Locaux*	40																													
Douleur	39																													
Induration	5																													

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																			
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de données probantes	Qualité																																		
				<table><tr><td>Systémiques**</td><td>20</td></tr><tr><td>Céphalées</td><td>14</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>S.O.</td></tr><tr><td>Malaise</td><td>S.O.</td></tr><tr><td>Arthralgie</td><td>5</td></tr></table> * Seuil de l'érythème, des ecchymoses et de l'induration : grade 0 (< 10 mm), quel qu'il soit (≥ 10 mm) ** Comprend les sujets ayant une température corporelle ≥ 38° C quelle que soit la méthode de mesure Proportion de sujets de 18 à ≤ 60 ans ayant signalé spontanément des ÉI après l'administration du VII3-cc : <table><tr><th>ÉI</th><th>Proportion (%)</th></tr><tr><td>Tout ÉI</td><td>10</td></tr><tr><td>ÉI au moins possiblement liés au vaccin</td><td>3</td></tr><tr><td>ÉIG</td><td>2</td></tr><tr><td>ÉIG au moins possiblement liés au vaccin</td><td>0</td></tr><tr><td>ÉIM</td><td>6</td></tr><tr><td>ÉI entraînant l'abandon de l'étude</td><td>0</td></tr><tr><td>Décès</td><td>0</td></tr></table> Proportion de tous les sujets ayant signalé spontanément des ÉI après l'administration du VII3-cc : <table><tr><th>ÉI</th><th>Proportion (%)</th></tr><tr><td>Tout ÉI</td><td>8</td></tr><tr><td>ÉI au moins possiblement liés au vaccin</td><td>2</td></tr><tr><td>ÉIG</td><td>1</td></tr></table>	Systémiques**	20	Céphalées	14	Fatigue	S.O.	Malaise	S.O.	Arthralgie	5	ÉI	Proportion (%)	Tout ÉI	10	ÉI au moins possiblement liés au vaccin	3	ÉIG	2	ÉIG au moins possiblement liés au vaccin	0	ÉIM	6	ÉI entraînant l'abandon de l'étude	0	Décès	0	ÉI	Proportion (%)	Tout ÉI	8	ÉI au moins possiblement liés au vaccin	2	ÉIG	1		
Systémiques**	20																																							
Céphalées	14																																							
Fatigue	S.O.																																							
Malaise	S.O.																																							
Arthralgie	5																																							
ÉI	Proportion (%)																																							
Tout ÉI	10																																							
ÉI au moins possiblement liés au vaccin	3																																							
ÉIG	2																																							
ÉIG au moins possiblement liés au vaccin	0																																							
ÉIM	6																																							
ÉI entraînant l'abandon de l'étude	0																																							
Décès	0																																							
ÉI	Proportion (%)																																							
Tout ÉI	8																																							
ÉI au moins possiblement liés au vaccin	2																																							
ÉIG	1																																							

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																		
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats		Niveau de données probantes	Qualité																																
				EIG au moins possiblement liés au vaccin	0																																		
				ÉIM	6																																		
				ÉI entraînant l'abandon de l'étude	0																																		
				Décès	0																																		
Moro PL, Winiecki S, Lewis P, Shimabukuro TT, Cano M. Surveillance of adverse events after the first trivalent inactivated influenza vaccine produced in mammalian cell culture (Flucelvax) reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), États-Unis, 2013-2015. Vaccine, 2015; 33(45):6684-6688	VII3-cc (sous-unité)	Examen clinique des cas ciblés au moyen du système VAERS cogéré par les Centers for Disease Control and Prevention et la FDA des É.-U. Saisons grippales 2013-2014 et 2014-2015 Aucune source externe de financement	Personnes ayant reçu le VII3-cc entre le 1 ^{er} juillet 2013 et le 31 mars 2015 (déclarations reçues au plus tard le 30 avril 2015), sauf les personnes à l'extérieur des É.-U. Filles et femmes : 55,5 % Âge moyen : 18,5 ans Plage : 0,7 à 85 ans N ^{bre} total de déclarations examinées : n = 629 Déclarations d'ÉI : n = 309 Déclarations pendant la saison grippale 2013-2014 : n = 389	Proportion de participants ayant signalé des réactions locales et systémiques : <table><tr><th>ÉI*</th><th>Proportion (%)</th></tr><tr><td>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td><td>49,20</td></tr><tr><td>Réactions locales</td><td>23,95</td></tr><tr><td>Affections du système immunitaire</td><td>23,60</td></tr><tr><td>Anaphylaxie</td><td>0,65</td></tr><tr><td>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</td><td>11,90</td></tr><tr><td>Affections du système nerveux</td><td>4,50</td></tr><tr><td>Syndrome de Guillain-Barré</td><td>1,30</td></tr><tr><td>Paralysie de Bell</td><td>0,65</td></tr><tr><td>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</td><td>3,60</td></tr><tr><td>Affections gastro-intestinales</td><td>1,60</td></tr><tr><td>Affection cardiaques</td><td>1,60</td></tr><tr><td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td><td>1,00</td></tr><tr><td>Infections et infestations</td><td>1,00</td></tr><tr><td>Affections de l'oreille et du labyrinthe</td><td>0,60</td></tr><tr><td>Autre</td><td>1,30</td></tr></table> * Chaque déclaration a été classée dans une catégorie clinique principale selon les classes de système, d'appareil ou d'organe définies dans le MedDRA.		ÉI*	Proportion (%)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	49,20	Réactions locales	23,95	Affections du système immunitaire	23,60	Anaphylaxie	0,65	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	11,90	Affections du système nerveux	4,50	Syndrome de Guillain-Barré	1,30	Paralysie de Bell	0,65	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3,60	Affections gastro-intestinales	1,60	Affection cardiaques	1,60	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1,00	Infections et infestations	1,00	Affections de l'oreille et du labyrinthe	0,60	Autre	1,30	III	Bonne
ÉI*	Proportion (%)																																						
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	49,20																																						
Réactions locales	23,95																																						
Affections du système immunitaire	23,60																																						
Anaphylaxie	0,65																																						
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	11,90																																						
Affections du système nerveux	4,50																																						
Syndrome de Guillain-Barré	1,30																																						
Paralysie de Bell	0,65																																						
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3,60																																						
Affections gastro-intestinales	1,60																																						
Affection cardiaques	1,60																																						
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1,00																																						
Infections et infestations	1,00																																						
Affections de l'oreille et du labyrinthe	0,60																																						
Autre	1,30																																						

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
<i>Étude</i>	<i>Vaccin</i>	<i>Plan de l'étude</i>	<i>Participants</i>	<i>Sommaire des principaux résultats</i>	<i>Niveau de données probantes</i>	<i>Qualité</i>
			Déclarations pendant la saison grippale 2014-2015 : n = 240	En tout, 19 (6,1 %) des 309 ÉI signalés étaient des ÉIG. Une utilisation chez des personnes d'âge inapproprié a été signalée dans 313 cas (271 durant la saison grippale 2013-2014 où le VII3-cc a été utilisé pour la première fois); des 10 ÉI signalés, aucun n'était grave. Les ÉIG signalés comprenaient un décès survenu chez une femme de 77 ans ayant des antécédents de diabète, de maladie pulmonaire obstructive chronique, d'arthrite et de dépression qui a reçu le VII-cc. Il a été déterminé que le décès était attribuable à une maladie cardiovasculaire consécutive au diabète.		

Abréviations : ÉI = évènement indésirable; IC = intervalle de confiance; MedDRA = Dictionnaire médical des affaires réglementaires; S. O. = sans objet; VII4-cc : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza issu de cultures cellulaires; ECR = essai contrôlé randomisé; VII3-cc = vaccin trivalent inactivé contre l'influenza issu de cultures cellulaires; É.-U. = États-Unis; VAERS = Vaccine Adverse Event Reporting System.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

<i>Abréviation</i>	<i>Terme</i>
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
DMÉ	Dossier médical électronique
DoD	Department of Defense (États-Unis)
ECR	Essai contrôlé randomisé
ÉI	Évènement indésirable
ÉIG	Évènement indésirable grave
ÉIM	Évènement indésirable nécessitant des soins médicaux
EP	Efficacité potentielle
ER	Efficacité réelle
É.-U.	États-Unis
EV	Efficacité vaccinale
EVr	Efficacité vaccinale relative
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
GTI	Groupe de travail sur l'influenza
HA	Hémagglutinine
IC	Intervalle de confiance
IH	Inhibition de l'hémagglutination
IM	Intramusculaire
MCAN	Maladie chronique d'apparition nouvelle
MDCK	Cellules rénales canines Madin-Darby
MedDRA	Dictionnaire médical des affaires réglementaires
MGT	Moyenne géométrique des titres

RC	Rapport de cotes
S. O.	Sans objet
SG	Syndrome grippal
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System (États-Unis)
VVC	Virus vaccinal candidat
VII	Vaccin inactivé contre l'influenza (anc. « VAI »)
VII3-cc	Vaccin trivalent inactivé contre l'influenza issu de cultures cellulaires
VII3-Adj	Vaccin trivalent inactivé contre l'influenza avec adjuvant
VII3-SD	Vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à dose standard
VII3-HD	Vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à haute dose
VII4-cc	Vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza issu de cultures cellulaires
VII4-SD	Vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à dose standard
VVAI	Vaccin vivant atténué contre l'influenza
VVAI3	Vaccin trivalent vivant atténué contre l'influenza
VVAI4	Vaccin quadrivalent vivant atténué contre l'influenza

REMERCIEMENTS

La présente déclaration a été préparée par A. Sinilaite, J. Przepiorkowski, K. Young, I. Gemmill et R. Harrison, et approuvée par le CCNI.

Le CCNI remercie vivement les personnes suivantes de leur contribution : A. House (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], ASPC), M. Laplante (CIMRI, ASPC) et Kate Merucci (Bibliothèque de la santé, SC).

Groupe de travail sur l'influenza du CCNI

Membres : I. Gemmill (président), L. Cochrane, N. Dayneka, R. Harrison, K. Klein, D. Kumar, J. Langley, J. McElhaney, A. McGeer, D. Moore, S. Smith, B. Warshawsky.

Représentante de liaison : L. Grohskopf (Centers for Disease Control and Prévention [CDC], États-Unis).

Représentants d'office : C. Bancej (CIMRI, ASPC), P. Wolfe-Roberge (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits [DGSPNI], Services aux Autochtones Canada [SAC]) et J. Xiong (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques [DPBG], SC).

CCNI

Membres : C. Quach (présidente), S. Deeks (vice-présidente), N. Dayneka, P. De Wals, V. Dubey, R. Harrison, K. Hildebrand, K. Klein, J. Papenburg, C. Rotstein, B. Sander et S. Smith.

Anciennes membres du CCNI : M. Salvadori et N. Sicard.

Représentants de liaison : L. M. Bucci (Association canadienne de santé publique), E. Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), A. Cohn (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), M. Naus (Comité canadien sur l'immunisation), J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie) et A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada).

Représentants d'office : C. Rossi (ministère de la Défense nationale et Forces armées canadiennes), E. Henry (CIMRI, ASPC), J. Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés [DPSC], M. Lacroix (Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique, ASPC), Santé Canada [SC]), J. Pennock (CIMRI, ASPC), R. Pless (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques [DPBTG], SC), G. Poliquin (Laboratoire national de microbiologie, ASPC) et T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits [DGSPNI], Services aux Autochtones Canada [SAC]).

Ancienne représentante d'office : K. Barnes (ministère de la Défense nationale et Forces armées canadiennes).

RÉFÉRENCES

1. Schanzer DL, Allison M, Kathleen M. Statistical estimates of respiratory admissions attributable to seasonal and pandemic influenza for Canada. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2013; 7(5):799-808.
2. Schanzer DL, Sevenhuysen C, Winchester B, Mersereau T. Estimating influenza deaths in Canada, 1992–2009. *PLOS ONE*. 2013; 8(11):e80481.
3. Frey S, Vesikari T, Szymczakiewicz-Multanowska A, Lattanzi M, Izu A, Groth N, Holmes S. Clinical Efficacy of Cell Culture—Derived and Egg-Derived Inactivated Subunit Influenza Vaccines in Healthy Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2010 nov 1;51(9):997-1004.
4. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (US). Seasonal Influenza (Flu): Cell-Based Flu Vaccines. [Internet]. 2016. [cité le 15 juillet 2019]. Accès : <https://www.cdc.gov/flu/prevent/cell-based.htm>
5. Gregersen JP, Schmitt HJ, Trusheim H, Broker M. Safety of MDCK cell culture-based influenza vaccines. *Future Microbiol* 2011 Feb;6(2):143-152.
6. Barr IG, Donis RO, Katz JM, McCauley JW, Odagiri T, Trusheim H, Tsai TF, Wentworth DE. Cell culture-derived influenza vaccines in the severe 2017–2018 epidemic season: A step towards improved influenza vaccine effectiveness. *NPJ Vaccines*. 2018; 3(1):44.
7. Hampson A, Barr I, Cox N, Donis RO, Siddhivinayak H, Jernigan D, Katz J, McCauley J, Motta F, Odagiri T, Tam JS. Improving the selection and development of influenza vaccine viruses—Report of a WHO informal consultation on improving influenza vaccine virus selection, Hong Kong SAR, China, 18–20 novembre 2015. *Vaccine*. 2017; 35(8):1104-9.
8. Seqirus UK Limited. Monographie de FLUCELVAX^{MD} QUAD : Vaccin antigrippal (antigène de surface, inactivé, préparé en cultures cellulaires). [Internet]. 2019. Accès : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00054253.PDF
9. US FDA, Department of Health and Human Services. Supplemental Approval BL 125408/174. [Internet]. 2016. [cité le 15 juillet 2019]. Accès : <https://fddocuments.net/document/department-of-health-and-human-services-food-and-department-of-health-and-human.html>
10. CDC (US). Advisory Committee on Immunization Practices Presentation Slides: June 2018 Meeting. [Internet]. 2018. [cité le 15 juillet 2019]. Accès : <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2018-06.html>
11. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D. Current methods of the US Preventive Services Task Force: A review of the process. *Am J Prev Med*. 2001;20(3):21-35.

12. Seqirus. Flucelvax Doctor Discussion Guide. [Internet] Holly Springs, NC: Seqirus; 2017. [cité le 15 juillet 2019]. Accès : <https://labeling.cslbehrling.com/PRODUCT-DOCUMENT/US/Flucelvax/EN/Flucelvax-Doctor-Discussion-Guide.pdf>
13. Seqirus. Monographie américaine : Flucelvax Quadrivalent. [Internet]. Holly Springs, NC: Seqirus;2016. [cité le 15 juillet 2019]. Accès : <http://labeling.seqirus.com/PI/US/Flucelvax/EN/Flucelax-Prescribing-Information.pdf>
14. Boikos C, Sylvester G, Sampalis J, Mansi J. Effectiveness of the Cell Culture-and Egg-Derived, Seasonal Influenza Vaccine during the 2017-2018 Northern Hemisphere Influenza Season. Conférence canadienne sur l'immunisation 2018, du 4 au 6 décembre 2018, Ottawa (Ontario) Canada [présentation d'affiche].
15. DeMarcus L, Shoubaki L, Federinko S. Comparing influenza vaccine effectiveness between cell-derived and egg-derived vaccines, 2017–2018 influenza season. *Vaccine*. 2019 Jul 9;37(30):4015-4021.
16. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, Lu M, Pratt D, Chu S, Wernecke M, MaCurdy T, Forshee R. Relative effectiveness of cell-cultured and egg-based influenza vaccines among elderly persons in the United States, 2017-18, 2017-18. *J Infect Dis*. 2019 Sep 13; 220(8):1255-1264.
17. Klein NP, Fireman B, Goddard K, Zerbo O, Asher J, Zhou J, King J, Lewis N. LB15. Vaccine Effectiveness of Flucelvax Relative to Inactivated Influenza Vaccine During the 2017–18 Influenza Season in Northern California. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5(Suppl 1):S764.
18. US Armed Forces, Armed Forces Health Surveillance Center. Influenza-Like Illness (ILI). [Internet]. 2015. [cité le 15 juillet 2019]. Accès : <https://www.health.mil/Reference-Center/Publications/2015/10/01/Influenza-Like-Illness>
19. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: Clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines. [Internet]. 2007. [cité le 15 juillet 2019]. Accès : <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm091990.pdf>
20. Bart S, Cannon K, Herrington D, Mills R, Forleo-Neto E, Lindert K, Abdul MA. Immunogenicity and safety of a cell culture-based quadrivalent influenza vaccine in adults: A phase III, double-blind, multicenter, randomized, non-inferiority study. *Hum Vaccines Immunother*. 2016; 12(9):2278-88.
21. Hartvickson R, Cruz M, Ervin J, Brandon D, Forleo-Neto E, Dagnew AF, Chandra R, Lindert K, Mateen AA. Non-inferiority of mammalian cell-derived quadrivalent subunit influenza virus vaccines compared to trivalent subunit influenza virus vaccines in healthy children: A phase III randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *Int J Infect Dis*. 2015; 41:65-72.
22. European Union European Medicines Agency. Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. [Internet]. 2015.

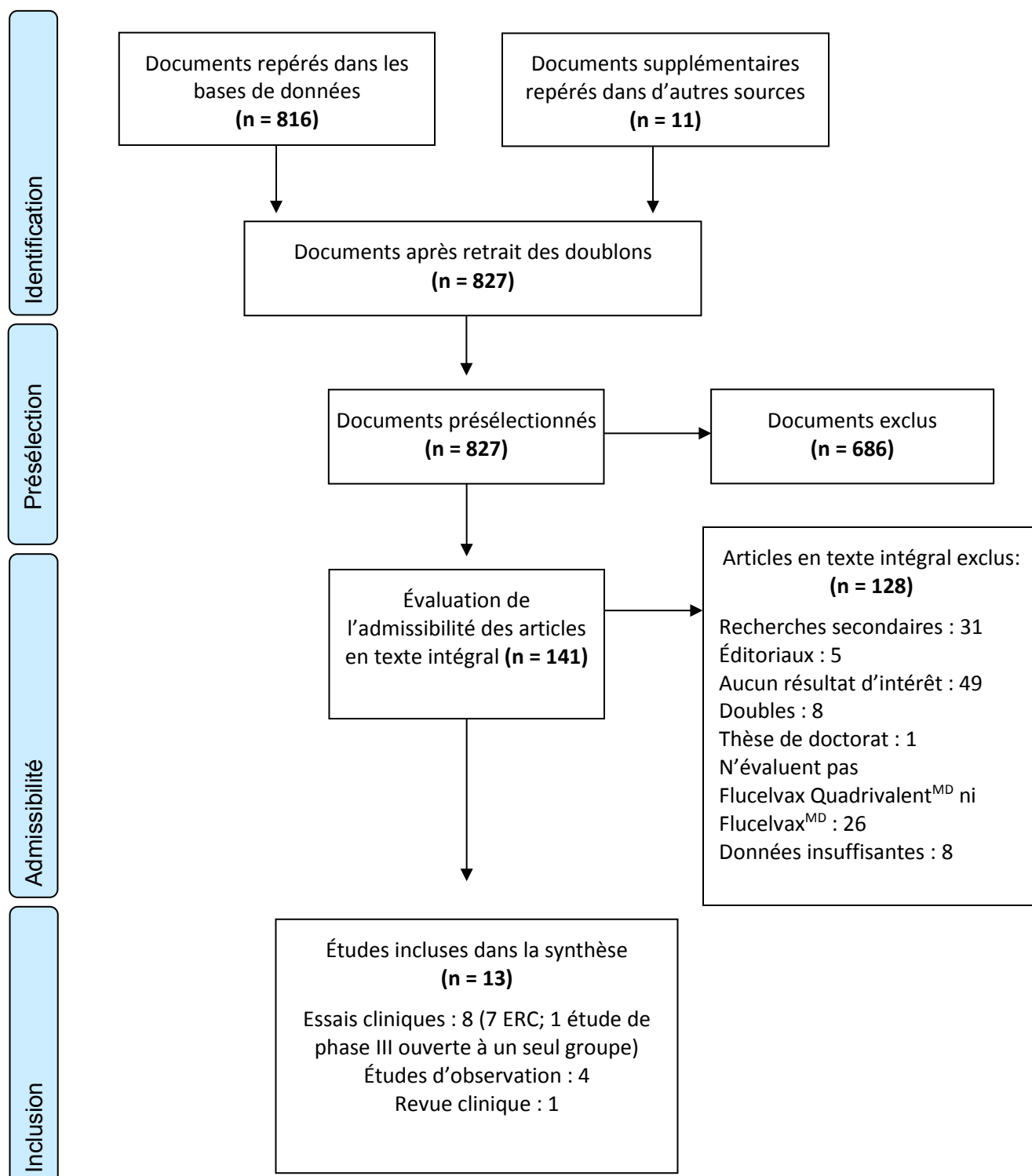
[cité le 15 juillet 2019]. Accès : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/optaflu-h-c-758-p46-0052-epar-assessment-report_en.pdf

23. European Union European Medicines Agency. Optaflu European Public Assessment Report: Scientific Discussion. [Internet]. 2007. [cité le 15 juillet 2019]. Accès : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/optaflu-epar-scientific-discussion_en.pdf
24. US Food and Drug Administration. Flucelvax Quadrivalent. [Internet]. 2019. [cité le 15 juillet 2019]. Accès : <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/flucelvax-quadrivalent>
25. US Food and Drug Administration. FLUCELVAX - Seqirus, Inc. 1.14.1.3 US Package Insert. [Internet]. 2019. [cité le 15 juillet 2019]. Accès : <https://www.fda.gov/media/85322/download>
26. Vesikari T, Block SL, Guerra F, Lattanzi M, Holmes S, Izu A, Gaitatzis N, Hilbert AK, Groth N. Immunogenicity, safety and reactogenicity of a mammalian cell-culture–derived influenza vaccine in healthy children and adolescents three to seventeen years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 May; 31(5):494-500.
27. Ambrozaitis A, Groth N, Bugarini R, Sparacio V, Podda A, Lattanzi M. A novel mammalian cell-culture technique for consistent production of a well-tolerated and immunogenic trivalent subunit influenza vaccine. *Vaccine*. 2009; 27(43):6022-9.
28. Szymczakiewicz-Multanowska A, Groth N, Bugarini R, Lattanzi M, Casula D, Hilbert A, Tsai T, Podda A. Safety and Immunogenicity of a Novel Influenza Subunit Vaccine Produced in Mammalian Cell Culture. *J Infect Dis*. 2009; 200(6): 841-8.
29. Loebermann M, Fritzsche C, Geerdes-Fenge H, Heijnen E, Kirby D, Reisinger EC. A phase III, open-label, single-arm, study to evaluate the safety and immunogenicity of a trivalent, surface antigen inactivated subunit influenza virus vaccine produced in mammalian cell culture (Optaflu®) in healthy adults. *Infection*. 2019; 47:105-109.
30. Nolan T, Chotpitayasunondh T, Rasrio Capeding M, Carson S, David Senders S, Jaehnig P, de Rooij R, Chandra R. Safety and tolerability of a cell culture derived trivalent subunit inactivated influenza vaccine administered to healthy children and adolescents: A Phase III, randomized, multicenter, observer-blind study. *Vaccine*. 2016; 34:230-236.
31. Moro PL, Winiacki S, Lewis P, Shimabukuro TT, Cano M. Surveillance of adverse events after the first trivalent inactivated influenza vaccine produced in mammalian cell culture (Flucelvax) reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, 2013-2015. *Vaccine*. 2015; 33(45):6684-6688.
32. Papke D, McNussen PJ, Rasheed M, Tsipursky MS, Labriola LT. A case of unilateral optic neuropathy following influenza vaccination. *Semin Ophthalmol*. 2017; 32(4):517-23.
33. Bencharitiwong R, Leonard S, Tsai T, Nowak-Wegrzyn A. In vitro assessment of the allergenicity of novel MF59-adjuvanted pandemic H1N1 influenza vaccine produced in dog kidney cells. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Jul;8(7):863-865.

34. Wanich N, Bencharitiwong R, Tsai T, Nowak-Wegrzyn A. In vitro assessment of the allergenicity of a novel influenza vaccine produced in dog kidney cells in individuals with dog allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 May;104(5):426-433.
35. Skowronski DM, Chambers C, De Serres G, Dickinson JA, Winter AL, Hickman R, Chan T, Jassem AN, Drews SJ, Charest H, Gubbay JB. Early season co-circulation of influenza A (H3N2) and B (Yamagata): interim estimates of 2017/18 vaccine effectiveness, Canada, January 2018. *Eurosurveillance*. 2018; 23(5).
36. Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, Sabaiduc S, Eshaghi A, Dickinson JA, Fonseca K, Winter AL, Gubbay JB, Kraiden M, Petric M. Low 2012–13 influenza vaccine effectiveness associated with mutation in the egg-adapted H3N2 vaccine strain not antigenic drift in circulating viruses. *PLoS one*. 2014; 9(3):e92153.
37. Zost SJ, Parkhouse K, Gumina ME, Kim K, Perez SD, Wilson PC, Treanor JJ, Sant AJ, Cobey S, Hensley SE. Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017; 114(47):12578-83.
38. Wu NC, Zost SJ, Thompson AJ, Oyen D, Nycholat CM, McBride R, Paulson JC, Hensley SE, Wilson IA. A structural explanation for the low effectiveness of the seasonal influenza H3N2 vaccine. *PLoS pathogens*. 2017; 13(10):e1006682.
39. The Francis Crick Institute. Worldwide Influenza Centre: Annual and Interim Reports – February 2018 interim report. [Internet]. 2018. [cité le 15 juillet 2019]. Accès : <https://www.crick.ac.uk/research/worldwide-influenza-centre/annual-and-interim-reports/>
40. Harding AT, Heaton NS. Efforts to improve the seasonal influenza vaccine. *Vaccines*. 2018; 6(19):1–12.
41. Lin Y, Wharton SA, Whittaker L, Dai M, Ermetal B, Lo J, Pontoriero A, Baumeister E, Daniels RS, McCauley JW. The characteristics and antigenic properties of recently emerged subclade 3C.3a and 3C.2a human influenza A(H3N2) viruses passaged in MDCK cells. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017 May; 11(3):263-274.
42. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Frequency and impact of confounding by indication and health vaccinee bias in observational studies assessing influenza vaccine effectiveness: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2015; 15 (429).

Annexe A : Organigramme PRISMA

Efficacités potentielle et réelle, immunogénicité et innocuité de Flucelvax Quadrivalent^{MD} – 12-02-2019



ANNEXE B : CARACTÉRISTIQUES DES VACCINES ANTIGRIPPAUX OFFERTS AU CANADA, 2020–2021*

Nom du produit (fabricant)	Caractéristique du vaccin									
	Type de vaccin	Voie d'administration	Groupe d'âge pour lequel le vaccin est approuvé	Quantité d'antigènes de chacune des souches	Adjuvant	Présentations offertes	Durée de conservation des fioles multidoses après perforation	Thimérosal	Antibiotiques (traces)	Milieu de production
Quadrivalent										
Flulaval^{MD} Tetra (GSK)	VII4-SD (à virion fragmenté)	IM	6 mois et plus	15 µg de HA par dose de 0,5 mL	Aucun	Fioles multidoses de 5 mL Seringues préremplies à dose unique	28 jours	Oui (Fioles multidoses seulement)	Aucun	Œuf (aviaire)
Fluzone^{MD} Quadrivalent (Sanofi Pasteur)	VII4-SD (à virion fragmenté)	IM	6 mois et plus	15 µg de HA par dose de 0,5 mL	Aucun	Fioles multidoses de 5 mL Fioles à dose unique Seringues préremplies à dose unique sans aiguilles attachées	Jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la fiole	Oui (Fioles multidoses seulement)	Aucun	Œuf (aviaire)
Afluria^{MD} Tetra (Seqirus Inc.)	VII4-SD (à virion fragmenté)	IM	5 ans et plus	15 µg de HA par dose de 0,5 mL	Aucun	Fioles multidoses de 5 mL Seringues préremplies à dose unique sans aiguilles attachées	Jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la fiole	Oui (Fioles multidoses seulement)	Néomycine et sulfate de polymyxine - B	Œuf (aviaire)
Influvac^{MD} Tetra (BGP Pharma ULC, faisant affaire sous le nom de Mylan)	VII4-SD (sous-unitaire)	IM ou injection sous-cutanée profonde	3 ans et plus	15 µg de HA par dose de 0,5 mL	Aucun	Seringues préremplies à dose unique avec ou sans aiguilles	Sans objet	Non	Gentamicine ou néomycine et sulfate de polymyxine B [§]	Œuf (aviaire)
Flucelvax^{MD} Quad (Seqirus Inc.)	VII4-cc (sous-unitaire)	IM	9 ans et plus	15 µg de HA par dose de 0,5 mL	Aucun	Fioles multidoses de 5 mL Seringues préremplies à dose unique sans aiguilles attachées	28 jours	Oui (Fioles multidoses seulement)	Aucun	Cellule (de mammifère)

Nom du produit (fabricant)	Caractéristique du vaccin									
	Type de vaccin	Voie d'administration	Groupe d'âge pour lequel le vaccin est approuvé	Quantité d'antigènes de chacune des souches	Adjuvant	Présentations offertes	Durée de conservation des fioles multidoses après perforation	Thimérosal	Antibiotiques (traces)	Milieu de production
FluMist^{MD} Quadrivalent (AstraZeneca)	VVA14 (vivant atténué)	Intranasale	2 à 59 ans	10 ^{6.5-7.5} UFF de virus vivants atténués et réassortis par dose de 0,2 mL (administrée sous forme de dose de 0,1 mL dans chaque narine)	Non	Vaporisateur de verre prérempli à usage unique	Sans objet	Non	Gentamicine	Œufs d'oiseaux
Trivalent										
Agriflu^{MD} (Seqirus Inc.)	VII3-SD (sous-unitaire)	IM	6 mois et plus	15 µg de HA par dose de 0,5 mL	Aucun	Fioles multidoses de 5 mL Seringues préremplies à dose unique sans aiguilles attachées	28 jours	Oui (Fioles multidoses seulement)	Kanamycine et néomycine	Œuf (aviaire)
Fluviral^{MD} (GSK)	VII3-SD (à virion fragmenté)	IM	6 mois et plus	15 µg de HA par dose de 0,5 mL	Aucun	Fioles multidoses de 5 mL	28 jours	Oui	Aucun	Œuf (aviaire)
Fluzone^{MD} Haute dose (Sanofi Pasteur)	VII3-HD (à virion fragmenté)	IM	65 ans et plus	60 µg de HA par dose de 0,5 mL	Aucun	Seringues préremplies à dose unique	Sans objet	Non	Aucun	Œuf (aviaire)
Fluad Pediatric^{MD} et Fluad^{MD} (Seqirus Inc.)	VII3-Adj (sous-unitaire)	IM	Enfants : 6 à 23 mois Adultes : 65 ans et plus	Enfants : 7,5 µg de HA par dose de 0,25 mL Adultes : 15 µg de HA par dose de 0,5 mL	MF59	Seringues préremplies à dose unique sans aiguilles	Sans objet	Non	Kanamycine et néomycine	Œuf (aviaire)

Abbréviations : HA : hémagglutinine; IM : intramusculaire; VII3-Adj : vaccin trivalent inactivé contre l'influenza avec adjuvant; VII3-HD : vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à haute dose; VII3-SD : vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à dose standard; VII4-cc : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza issu de cultures cellulaires; VII4-SD : vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à dose standard; VVA14 : vaccin quadrivalent vivant atténué contre l'influenza.

* Voir la monographie pour des renseignements complets sur la composition de chaque vaccin dont l'utilisation est autorisée au Canada, y compris les autres ingrédients non médicinaux, ainsi qu'une brève description de sa fabrication.

§ La néomycine et le sulfate de polymyxine B ne sont utilisés que s'il est impossible d'utiliser la gentamicine. Aucune trace de néomycine ni de sulfate de polymyxine B si on a utilisé la gentamicine.