

AVIS

relatif à l'utilisation des vaccins quadrivalents inactivés contre la grippe saisonnière

9 septembre 2016

Le vaccin FluarixTetra® (GSK) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe le 19 juin 2013 avec l'indication « immunisation active des adultes et des enfants à partir de l'âge de 3 ans pour prévenir la grippe causée par deux sous-types de virus grippal de type A et deux lignées de virus grippal de type B contenus dans le vaccin ».

Le laboratoire Sanofi a déposé une demande d'AMM pour le vaccin tétravalent Vaxigrip Tetra® en août 2015.

Seuls les vaccins trivalents sont pris en charge par l'assurance maladie pour les personnes ciblées par les recommandations vaccinales.

Le HCSP, dans son avis du 23 mai 2014 [1], « estime que le vaccin FluarixTetra® peut être utilisé selon son AMM actuelle (à partir de l'âge de 3 ans) et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière, consistant à éviter les formes graves et les décès. Toutefois, dans l'état actuel des données épidémiologiques et virologiques disponibles à ce jour en France et en l'absence de données d'efficacité clinique, il n'existe pas d'éléments permettant de privilégier l'utilisation du vaccin FluarixTetra® par rapport aux vaccins trivalents inactivés, ni d'identifier une ou des populations chez qui ce vaccin pourrait être recommandé de façon préférentielle ».

La question du vaccin grippal vivant nasal n'est pas abordée dans cet avis dans la mesure où l'utilisation de ce vaccin vivant atténué pose des questions spécifiques.

Pour la saison 2015-2016, les vaccins utilisés en France comportaient les souches de virus de type A : A (H1N1)pdm09 et A(H3N2) et une souche de type B de la lignée B/Yamagata. Or, les souches majoritairement rencontrées pour cette saison étaient des souches de la lignée B/Victoria ne figurant pas dans la composition du vaccin trivalent destiné à l'hémisphère Nord.

Dans ce contexte, le HCSP a reçu le 27 avril 2016 une saisine de la Direction générale de la santé (DGS) demandant de reconsidérer l'avis du 23 mai 2014 relatif à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération

➤ Données épidémiologiques sur le poids de la grippe B en France depuis l'avis du 23 mai 2014

L'avis du HCSP du 23 mai 2014 [1], relatif à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FluarixTetra®, faisait le bilan du poids du virus de type B en France entre 2003-2004 et 2012-2013. Ce bilan concluait que d'après les données observées en France depuis dix ans, le virus de type B était moins souvent détecté que le virus de type A parmi les consultations pour infection respiratoire aiguë en médecine ambulatoire. Leur part dans les formes graves était moindre et il n'existait pas une population à risque de grippe B clairement définie.

Pour compléter ce bilan, l'épidémie de grippe 2015-2016, épidémie où le virus de type B était dominant, a été décrite et l'impact sur les données de surveillance de l'absence de souches de la lignée B/Victoria dans le vaccin a été évalué.

Comme décrit dans l'avis du HCSP du 23 mai 2014, la surveillance de la grippe repose sur un dispositif associant principalement des données virologiques et épidémiologiques en médecine de ville et en médecine hospitalière.

L'épidémie grippale 2015-2016 a démarré en métropole en semaine 4 (semaine du 25 janvier 2016) et a perduré pendant 11 semaines. D'après les données du réseau Sentinelles, le nombre de consultations pour syndromes grippaux pendant l'épidémie a été estimé à 2,3 millions (moyenne à 2,5 millions depuis 1985). La proportion d'enfants de moins de 15 ans (42 %) est élevée (depuis 2010-2011, variation de 29 % à 40 % avec une moyenne à 34 %). Au cours de la saison, les virus grippaux identifiés en médecine ambulatoire ont été essentiellement de type B de la lignée B/Victoria (70 %) et de sous-type A(H1N1)pdm09 (27 %). Tous les virus A(H1N1)pdm09 caractérisés antigéniquement étaient proches de la souche vaccinale alors que la souche de la lignée B/Victoria n'était pas incluse dans le vaccin.

Le nombre d'épisodes d'infections respiratoires aiguës survenus en collectivités de personnes âgées signalés à Santé publique France (n=477) a été faible comparé aux cinq dernières saisons grippales.

Selon les données du réseau Oscour®, la proportion de grippe parmi les patients hospitalisés après passage aux urgences (5,2/100 000) est moins élevée que lors de la saison 2014-2015 (9,2/100 000) mais reste dans les valeurs hautes (entre 3,1 et 3,7 entre 2010-2011 et 2013-2014). Les enfants de moins de 15 ans sont en grande partie (46 % des hospitalisations) responsables de cette valeur haute qui reflète davantage une augmentation des infections chez les enfants qu'une sévérité plus élevée de la maladie (proportion d'hospitalisés parmi les passages pour grippe aux urgences dans les valeurs habituelles).

Cette saison, 1 106 cas graves de grippe ont été signalés à Santé publique France par les services de réanimation. Ces cas correspondaient majoritairement à des adultes (moyenne d'âge à 55 ans), présentant un facteur de risque (65 %), infectés par un virus de type A (59 %) et non vaccinés (79 % des 816 cas graves avec un statut vaccinal connu). Ce nombre d'admissions est élevé (mais plus bas que celui de la pandémie ou de la saison passée), ce qui peut refléter un meilleur signalement des cas ou être lié aux virus circulants. La proportion de virus de type B est élevée (40 %) mais en rapport avec la proportion élevée de virus de type B détectés en médecine ambulatoire (70 %) et toujours proportionnellement moins fréquentes parmi les cas admis en réanimation que parmi les patients consultant en médecine ambulatoire. La létalité parmi les cas graves était de 19 %, comparable à celle des saisons précédentes (entre 16 % et 22 %).

Parmi les 803 patients pour lesquels l'information est disponible et après ajustement sur les variables associées en analyse univariée à une infection par un virus de type B (âge, présence de SDRA¹ ou d'un facteur de risque et vaccination), la probabilité d'être vacciné est plus élevée pour les patients infectés par un virus de type B comparé à ceux infectés par un virus de type A (OR : 1,6 [1,1-2,3]). Cette association pourrait être le reflet de la baisse d'efficacité vaccinale et montrer que des cas graves à risque et vaccinés auraient pu être évités si le vaccin tétravalent avait été utilisé. A noter que l'impact de l'utilisation d'un vaccin tétravalent aurait été limité car seuls 9% des cas graves étaient à risque, vaccinés et infectés par un virus de type B.

Aucun excès de décès toutes causes n'a été observé cet hiver.

En conclusion, l'épidémie 2015-2016 a été tardive, longue, d'ampleur modérée et dominée par la circulation de virus de type B de la lignée B/Victoria, virus non inclus dans le vaccin. Les enfants ont été particulièrement touchés. En l'absence de facteur de risque, ils ne sont pas ciblés par la vaccination : l'augmentation de consultations et d'hospitalisations dans ce groupe d'âge n'est donc pas une conséquence de l'absence de souche de la lignée B/Victoria dans le vaccin. De même, la part des cas graves à risque, vaccinés et infectés par un virus de type B étant faible, le nombre élevé de cas admis en réanimation ne peut être lié à l'absence d'un vaccin

¹ Syndrome de détresse respiratoire aiguë.

quadrivalent. Enfin, il n'y a pas eu d'excès de mortalité toutes causes et la létalité des cas admis en réanimation est restée dans les valeurs habituelles. L'absence de souche de la lignée B/Victoria dans le vaccin a donc eu globalement peu de conséquences sur le nombre d'hospitalisations et de décès au cours de l'épidémie.

➤ Evolution antigénique des virus influenza de type B

Depuis plusieurs dizaines d'années, deux lignées de virus influenza de type B circulent : les lignées B/Victoria et B/Yamagata. Des différences antigéniques significatives se sont progressivement accumulées sur les hémagglutinines des virus appartenant aux deux lignées, conduisant l'OMS à proposer depuis l'hiver 2012-2013 deux souches prototypes, une par lignée, avec une souche prioritaire et une seconde complémentaire pour les vaccins quadrivalents (Tableau 1).

Tableau 1 : Sélection des souches vaccinales pour les virus de type B de 1998-1999 à 2015-2016 (données OMS)

Année	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
B																			
B/Beijing/184/93 (Yam)																			
B/Sichuan/379/99 (Yam)																			
B/Hong Kong/330/2001 (Vic)																			
B/Shanghai/361/2002 (Yam)																			
B/Malaysia/2506/2004 (Vic)																			
B/Florida/4/2006 (Yam)																			
B/Brisbane/60/2008 (Vic)																			
B/Wisconsin/1/2010 (Yam)																			
B/Massachusetts/2/2012 (Yam)																			
B/Phuket/3073/2013 (Yam)																			

2nd B strain for quadrivalent vaccine if needed

2nd B strain for quadrivalent vaccine OMS recommendation

Cette évolution des recommandations vaccinales vis-à-vis des virus de type B est liée au fait qu'il n'existe aujourd'hui plus de réactivité croisée vis-à-vis de l'hémagglutinine entre les deux lignées, et qu'en l'absence de mémoire immunitaire post-infectieuse ou post vaccinale préalable, la vaccination avec un virus appartenant à l'une des lignées induit une protection croisée très limitée vis-à-vis de l'autre lignée.

Il convient de noter que lors de l'épidémie de grippe 2015-2016, l'immunité post-vaccinale induite par la valence B/Brisbane/60/2008 (lignée B/Victoria) présente dans les vaccins quadrivalents en 2015-2016 (en association avec la valence B/Phuket/3073/2013) (lignée B/Yamagata) n'a permis qu'une protection partielle contre les virus circulants, du fait de différences antigéniques entre la souche vaccinale et les virus circulants.

➤ Vaccin grippal inactivé quadrivalent (QIV) : études d'efficacité chez l'adulte

Une recherche dans PubMed a été réalisée en utilisant l'équation « influenza vaccine » AND (quadrivalent OR QIV) AND (trivalent OR TIV) et a permis la sélection de 74 articles.

Chez l'adulte il n'a pas été identifié d'étude d'efficacité du vaccin grippal inactivé quadrivalent (QIV) ayant un critère de jugement clinique et microbiologique. En revanche un seul essai clinique randomisé, a été réalisé chez des enfants (cf. ci-dessous).

Depuis l'avis du HCSP du 23 mai 2014 relatif à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FluarixTetra® [1] les données d'efficacité du QIV sont basées uniquement sur des études d'immunogénicité et de tolérance [3 à 6].

Une méta-analyse portant sur cinq études contrôlées randomisées a évalué l'immunogénicité et la sécurité d'emploi du vaccin inactivé quadrivalent *versus* le vaccin inactivé tri-valent chez l'adulte. Cette méta analyse confirme, chez l'adulte, une immunogénicité équivalente sur les 3 souches communes aux deux vaccins, et une supériorité du vaccin quadrivalent contre la souche de la lignée B non incluse dans le vaccin trivalent. Ainsi, la valeur ajoutée du vaccin quadrivalent reposerait sur une plus large couverture des souches virales [11].

➤ Données chez l'enfant

Les données nouvelles concernant les vaccins quadrivalents inactivés chez l'enfant sont limitées :

- Une étude de phase III randomisée contrôlée a évalué l'efficacité du vaccin QIV chez des enfants de 3-8 ans vis-à-vis de la grippe confirmée par RT-PCR avec pour comparateur un vaccin hépatite A. Dans la cohorte totale, l'efficacité vaccinale (EV) est de 59,3 % (45,2 ; 69,7) et vis-à-vis des gripes modérées à sévères (attestée par une consultation médicale) l'EV est de 74,2 % (51,5 ; 86,2). Le taux d'effets indésirables graves est de 1,4 % dans le groupe QIV contre 0,9 % dans le groupe contrôle [7].
- Une étude de phase III a comparé l'immunogénicité de vaccins grippaux trivalent (TIV) et QIV chez des enfants de 6 mois à 8 ans. Les enfants recrutés ont reçu soit un QIV, soit un TIV contenant la souche de la lignée B/Victoria, soit un vaccin TIV contenant la souche de la lignée B/Yamagata. La réponse au QIV est non inférieure vis-à-vis des souches communes. La réponse est supérieure vis-à-vis de la souche non contenue dans le TIV. Le taux d'effets indésirables est similaire dans les 3 groupes [8].

Au total les études supplémentaires d'immunogénicité non prises en compte dans l'avis du HCSP du 23 mai 2014, confortent la non infériorité du QIV par rapport au TIV pour chaque souche contenue dans le vaccin et sa supériorité pour la souche de type B non contenue dans le TIV. La tolérance du QIV a été comparable à celle du TIV.

➤ Tolérance

L'analyse des données de pharmacovigilance à ce jour disponibles, ainsi que celles de la littérature, ont permis de préciser le profil de sécurité d'emploi du FluarixTetra®.

- L'examen des données de pharmacovigilance de trois vaccins grippaux inactivés quadrivalents (incluant FluarixTetra®) recueillies et analysées par le système de surveillance des Etats-Unis (VAERS) sur une période d'environ deux années de commercialisation (juillet 2013 – mai 2015) plaide en faveur d'un profil de tolérance acceptable avec des taux de notifications de l'ordre de 2,6 cas/100 000 doses et de 0,2 cas grave²/100 000 doses [9]. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont identiques à ceux des vaccins grippaux inactivés trivalents utilisés lors des campagnes vaccinales contre la grippe saisonnière précédentes. Il s'agit de réactions attendues bénignes et transitoires telles qu'un érythème ou gonflement au point d'injection (25 % vs 17 % et 17 % vs 16 %, respectivement) et de fièvre (14 % vs 12 %) chez les 6 mois-17 ans et de douleur

² Effet indésirable grave : effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité, ou une incapacité, ou provoquant une hospitalisation.

locale (16 % vs 14%) et des extrémités (13 %) chez l'adulte. Aucun cas d'évolution fatale n'a été jugé imputable à la vaccination. Parmi les cas graves d'intérêt particulier ont été dénombrés 13 cas de syndrome de Guillain-Barré, soit 0,02 cas/100 000 doses (âge médian : 45 ans, délai d'apparition médian : 13 jours) et 6 cas d'anaphylaxie, soit 0,008 cas/100 000 doses.

- En 2015, l'analyse des effets indésirables rapportés dans la semaine suivant l'administration du vaccin FluarixTetra® chez plus de 1 600 professionnels de santé australiens fait également état d'un profil de tolérance comparable à celui d'un vaccin grippal inactivé trivalent couramment utilisé durant les saisons grippales précédentes avec un taux de réactions secondaires de l'ordre de 13,6 % vs 12,8 % ($p=0,06$) [10]. A noter une différence statistiquement significative relative au taux de réactions au site d'injection plus élevé pour le vaccin quadrivalent comparé à celui du vaccin trivalent (6,9 % vs 4,2 %, $p=0,02$). Aucun effet grave imputable à la vaccination n'a été rapporté durant ce suivi.
- Une méta-analyse combinant les données de cinq études randomisées contrôlées menées chez l'adulte de 18 ans et plus publiée en 2016 met en évidence un profil de tolérance comparable entre les vaccins grippaux inactivés quadrivalents versus les vaccins grippaux inactivés trivalents dans les sept jours suivant la vaccination à l'exception des réactions au site d'injection plus fréquentes dans le premier groupe ($RR=1,18$; 95%CI : 1,03-1.35, $p=0,02$) [11].
- Enfin, l'analyse des données de pharmacovigilance liées à l'utilisation de FluarixTetra® sur une période de deux années et demi de commercialisation dans le monde a permis d'estimer un taux de notification d'événements indésirables de l'ordre de 5,7/100 000 doses vaccinales et de 0,6/100 000 pour les cas graves. La nature des événements indésirables est conforme à celle décrite dans la littérature avec une prédominance de réactions au site d'injection à type d'érythème, douleur et/ou gonflement et de fièvre. Parmi les cas graves d'intérêt particulier ont été dénombrés : 4 cas de syndrome de Guillain-Barré (0,007 cas/100 000 doses) et 12 cas de réaction anaphylactique (0,02 cas/100 000 doses).

➤ Les évaluations médico-économiques et d'impact en santé publique du vaccin quadrivalent

Une revue des études médico-économiques et des études d'impact en santé publique publiées depuis le précédent avis du HCSP a été réalisée.

Seules des modélisations mathématiques permettant d'estimer l'impact de la substitution pour la vaccination grippale d'un vaccin trivalent par un quadrivalent sont disponibles. En effet, peu de données cliniques sont à jour disponibles pour évaluer l'impact des programmes de vaccination par les vaccins tétravalents.

Les résultats des modèles médico-économiques sont exprimés à travers le ratio différentiel coûts-résultats (RDCR) qui résulte de la comparaison d'une stratégie vaccinale avec un vaccin trivalent inactivé (TIV) par rapport à celle avec un quadrivalent inactivé (QIV). Seuls les résultats exprimés en termes d'années de vie pondérées par la qualité de vie liée à la santé (QALY) sont présentés. Il n'y a pas de seuil de coût-efficacité reconnu pour la France. Il est considéré entre 50 000 \$ et 100 000 \$ par QALY gagné aux Etats-Unis et entre 20 000 £ et 30 000 £ par QALY gagné pour la Grande-Bretagne.

Bien qu'une étude française ait été identifiée, elle n'a été publiée que sous forme de résumé et n'a pu être retenue pour l'analyse [12].

- ✓ Un modèle reposant sur des stratégies vaccinales similaires à celles de la France, c'est-à-dire chez les personnes à risque et personnes âgées de plus de 65 ans, a été développé au Royaume-Uni puis adapté à l'Espagne.
 - Au Royaume-Uni, dans une perspective financeur (tenant compte uniquement des coûts directs associés à la grippe) et au prix du vaccin quadrivalent finalement obtenu (9,94 £), la substitution d'un TIV par un QIV conduit à un RDCR de 27 378 £/QALY [13]. Ce modèle prédit au total sur un horizon vie entière (maximum 100 ans), une

réduction de 1 393 720 cas de grippe (soit 0,7 % au total) ; une réduction de 439 852 consultations en médecine générale (soit 0,8 % au total) ; une réduction de 167 357 complications associées (soit 0,8 % au total) ; une réduction de 26 424 hospitalisations (soit 1,1 %) et une réduction de 16 471 décès (soit 2,8 %) [13].

- En Espagne, au prix de 9,50 € et dans une perspective financeur, la substitution d'un TIV par un QIV conduit à un RDCR de 11 188 € par QALY gagné [14].
- ✓ D'autres modèles médico-économiques et d'impact en santé publique ont été développés dans des pays n'adaptant pas les mêmes recommandations vaccinales que la France.
- Selon un modèle développé pour les Etats-Unis (où les recommandations vaccinales sont universelles), la réduction moyenne additionnelle du nombre de cas de grippe B qui aurait été attendue par saison vaccinale grâce à l'adjonction d'une seconde souche de virus grippal de type B au cours de la période 2000 à 2013 est de 15,8 % [10,4 %-22,7 %]. Toutefois, la réduction moyenne des cas de grippe symptomatiques (A + B) qui aurait été attendue par la vaccination QIV par rapport à TIV au cours des saisons grippales de 2000 à 2013 est de 3,2 % au total; elle aurait été maximale (11 %) en 2007-2008 (année où 95 % des virus de type B circulant étaient de la lignée B/Yamagata alors que le vaccin trivalent contenait une souche de la lignée B/Victoria) [15].
 - Dans un modèle développé pour le Canada (où les recommandations vaccinales sont universelles), la réduction moyenne additionnelle du nombre de cas de grippe qui serait attendue par saison vaccinale par la vaccination QIV par rapport à TIV au cours des saisons 2014-2015 à 2023-2024 est de 4,6 % [2,7-7,7] ; la réduction moyenne du nombre de consultations en médecine générale serait de 4,9 % [2,8-8,2] ; la réduction moyenne du nombre de consultations aux urgences et d'hospitalisations serait de 5,7 % [3,0-9,7] et celle de décès serait de 6,8 % [3,2-11,9] [16].
 - Pour une hypothèse de prix du QIV de 9,61 \$ et dans une perspective financeur, le modèle conduit à un RDCR de 7 961 \$ par QALY gagné [16]. Un autre modèle développé pour la région de l'Ontario conduit à un RDCR de 63 773 \$ par QALY gagné dans une perspective sociétale (tenant compte de l'ensemble des coûts générés par la grippe quel que soit le financeur et qu'il s'agisse de coûts directs ou indirects) [17].

La méthodologie des modèles publiés est très variable (modèle statique, modèle dynamique tenant compte de l'effet indirect de la vaccination) ainsi que l'horizon temporel retenu (une saison moyenne, plusieurs saisons, vie entière), la perspective (financeur ou sociétale) et les populations considérées (vaccination universelle, personnes à risque ou personnes de plus de 65 ans). Ces modèles conduisent à des prédictions extrêmement variables selon les années. Des disparités sont retrouvées entre les études dans la formulation des hypothèses considérées pour l'analyse de l'impact vaccinal en termes d'efficacité vaccinale, de couverture vaccinale, de durée d'immunité et de protection croisée.

En particulier, les études médico-économiques reposant sur des stratégies vaccinales similaires à celles de la France qui incluent dans leur modèle l'hypothèse d'une immunité croisée ont probablement sous-estimé l'intérêt du quadrivalent car elles s'appuient sur une méta-analyse reposant sur des données antérieures à 2011 [18]. Or, l'évolution divergente des deux lignées de type B constitue un argument à considérer en faveur des vaccins quadrivalents.

En conclusion, l'ensemble des modélisations identifiées conduisent à une réduction modérée du nombre de cas de grippe et de ses conséquences (consultations, hospitalisations, décès) extrêmement variables selon les années. Dans la saisine de la DGS, il a été rapporté qu'« en effectuant un lissage sur plusieurs années, les vaccins quadrivalents permettraient un gain d'efficacité de 10 à 15 % par rapport aux vaccins trivalents ». Toutefois, cette assertion s'appuie uniquement sur le pourcentage additionnel de virus de type B qui seraient couverts par l'adjonction d'une seconde souche de type B dans la composition vaccinale [15] (cf. supra « modèle développé aux Etats-Unis ») et non sur la réduction moyenne des cas de grippe symptomatiques attendus.

En l'absence d'étude médico-économique réalisée en France, les données à considérer proviennent d'études conduites dans les pays développés ayant une stratégie de vaccination comparable à celles de la France. Ces données indiquent que la vaccination par un vaccin quadrivalent apparaît comme une stratégie coût-efficace selon les seuils établis au sein de ces pays. L'efficacité de la vaccination par un vaccin quadrivalent est cependant très dépendante du coût supplémentaire du vaccin quadrivalent par rapport au trivalent et est extrêmement variable selon les années en fonction de l'épidémiologie de la grippe et du niveau de la circulation des virus de type B.

Ainsi, le Haut Conseil de la santé publique confirme que les vaccins quadrivalents inactivés pourront être utilisés selon leur AMM dans le cadre de la stratégie vaccinale française, consistant à éviter les formes graves et les décès liés à la grippe saisonnière.

Les données épidémiologiques et virologiques disponibles à ce jour en France n'apportent pas d'éléments nouveaux permettant, en l'absence de données d'efficacité clinique comparatives, de privilégier l'utilisation des vaccins quadrivalents par rapport aux vaccins trivalents inactivés, ni d'identifier une ou des populations chez qui ce vaccin pourrait être recommandé de façon préférentielle. Bien que le poids de la grippe B soit moindre que celui de la grippe A, le remplacement du vaccin trivalent par le vaccin quadrivalent - justifié par l'évolution divergente des deux lignées de virus B - paraît le plus probable.

La priorité reste de disposer de vaccins pour la saison prochaine et les suivantes et d'améliorer la couverture vaccinale des populations ciblées par les recommandations.

Cet avis pourra être revu en fonction des données épidémiologiques.

La CSMT a tenu séance le 9 septembre 2016 : 9 membres qualifiés sur 13 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt identifié, le texte a été approuvé par 9 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

[1] Haut Conseil de la santé publique. Vaccination contre la grippe saisonnière. Place du vaccin FluarixTetra® - 23 mai 2014.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=429> (consulté le 06/07/2016).

[2] Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Human vaccines and Immunotherapeutics* 2012; 8(1): 81-88.

[3] Tsurudome Y, Kimachi K, Okada Y, Matsuura K, Ooyama Y, Ibaragi K, Kino Y, Ueda K. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults: a phase II, open-label, uncontrolled trial in Japan. *Microbiol Immunol.* 2015; 59(10) : 597-604. doi: 10.1111/1348-0421.12316.

[4] Tinoco JC , Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, Aranza Doniz C, Chandrasekaran V, Dewé W, Liu A, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged ≥18 years: a phase III, randomized trial. *Vaccine* 2014; 32(13): 1480-7 doi: 10.1016/j.vaccine.2014.01.022. Epub 2014 Jan 28.

[5] Cadorna-Carlos JB, Nolan T, Borja-Tabora CF, Santos J, Montalban MC, de Looze FJ, Peter Eizenberg P, Hall S, Dupuy M, e Hutagalung Y. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: A randomized, controlled, phase III trial. *Vaccine*, 2015; 33 (21): 2485-2492.

[6] Pépin S, Donazzolo Y, Jambrecina A, Salamand C, Saville M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. *Vaccine* 2013; 31(47): 5572-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.069. Epub 2013 Sep 7.

[7] Jain VK, Rivera L, Zaman K, & al. Vaccine for Prevention of Mild and Moderate-to-Severe Influenza in Children. *N Engl J Med* 2013; 369:2481-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1215817.

[8] Greenberg DP, Robertson CA, Landolfi VA & al. Safety and Immunogenicity of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine in Children 6 Months through 8 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 630- 6.

[9] Haber P1, Moro PL2, Lewis P2, Woo EJ3, Jankosky C3, Cano M2. Post-licensure surveillance of quadrivalent inactivated influenza (IIV4) vaccine in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2016 ; 34(22) : 2507-12.

[10] Regan AK1, Tracey L2, Gibbs R2. Post-marketing surveillance of adverse events following immunization with inactivated quadrivalent and trivalent influenza vaccine in health care providers in Western Australia. *Vaccine* 2015 ; 33 : 6149-51.

[11] Moa AM, Chughtaia AG, Muscatelloa DJ, Turner RM, MacIntyre CR ; *Vaccine* 2016 ; 34 : 4092-4102. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials doi:10.1016/j.vaccine.2016.06.064.

[12] Duru G, Carrat F, Pribil C, Bricaire F, Pujol P, Robert J, Lafuma A. Cost Effectiveness of Quadrivalent Influenza Vaccine Over Trivalent Vaccine in France. *Value Health.* 2014 Nov;17(7):A678. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.2525. Epub 2014 Oct 26.

[13] Van Bellinghen LA, Meier G, Van Vlaenderen I. The potential cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in elderly people and clinical risk groups in the UK: a lifetime multi-cohort model. *PLoS One.* 2014 Jun 6;9(6):e98437. doi: 10.1371/journal.pone.0098437. eCollection 2014.

[14] Garcia A., Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano R. Cost-Effectiveness Analysis Of Quadrivalent Influenza Vaccine In Spain. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 May 16:0.

[15] Crépey P , de Boer PT, Postma MJ, Pitman R. Retrospective public health impact of a quadrivalent influenza vaccine in the United States. *Influenza Other Respir Viruses.* 2015 Aug;9 Suppl 1:39-46. doi: 10.1111/irv.12318.

[16] Thommes EW , Ismaila A, Chit A, Meier G, Bauch CT. Cost-effectiveness evaluation of quadrivalent influenza vaccines for seasonal influenza prevention: a dynamic modeling study of Canada and the United Kingdom. *BMC Infect Dis.* 2015 Oct 27;15:465. doi: 10.1186/s12879-015-1193-4.

[17] Chit A, Roiz J, Aballea S. An Assessment of the Expected Cost-Effectiveness of Quadrivalent Influenza Vaccines in Ontario, Canada Using a Static Model. *PLoS One.* 2015 Jul 29;10(7):e0133606. doi: 10.1371/journal.pone.0133606. eCollection 2015.

[18] Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, Tashkandi M, Bauch CT, Loeb M. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. BMC Medicine 2013. 11:153.
doi : 10.1186/1741-7015-11-153.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles
Le 9 septembre 2016

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr