



Contents

- 185 Vaccines against influenza:
WHO position paper –
May 2022

Sommaire

- 185 Vaccins antigrippaux: note de
synthèse de l'OMS – mai 2022

Vaccines against influenza: WHO position paper – May 2022

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale vaccination programmes. They summarize essential background information on diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers are reviewed by external experts and WHO staff and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization (www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization). The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) method is used to assess systematically the quality of the available evidence. The SAGE decision-making process is reflected in “evidence-to-recommendation” tables. The processes followed for the preparation of vaccine position papers are described at: www.who.int/publications/m/item/guidance-for-the-development-of-evidence-based-vaccine-related-recommendations. The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, health professionals, researchers, the scientific media and the general public.

This position paper is concerned with vaccines and vaccination against seasonal (epidemic) influenza. In recent years, there have been important developments in the

Vaccins antigrippaux: note de synthèse de l'OMS – mai 2022

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle conseille les États Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes, qui portent principalement sur l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins correspondants et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins à l'échelle mondiale.

Ces notes sont examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, puis approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization). La qualité des données disponibles est évaluée de manière systématique au moyen de la méthode GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Le processus de décision du SAGE est reflété dans des tableaux illustrant le passage des preuves aux recommandations («evidence-to-recommendation»). La procédure suivie pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins est décrite dans le document suivant: www.who.int/publications/m/item/guidance-for-the-development-of-evidence-based-vaccine-related-recommendations. Les notes de synthèse s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, les professionnels de la santé, les chercheurs, les médias scientifiques et le grand public.

La présente note de synthèse traite des vaccins et de la vaccination contre la grippe saisonnière (épidémique). Ces dernières années ont été marquées par d'importantes évolutions

field of influenza vaccines, e.g. new data have emerged on the epidemiology of influenza in developing and tropical countries, quadrivalent influenza vaccines (QIVs) have been introduced and new vaccine technologies have been developed, including the use of cell culture, recombinant protein vaccines and adjuvanted and high-dose vaccines for use in older adults. In addition, reviews have been published of the consequences of influenza virus infection in certain population groups and of the impact of repeat influenza vaccinations on vaccine effectiveness (VE). This document replaces the 2012 WHO position paper on influenza vaccines.¹

Recommendations on the use of influenza vaccines were discussed by SAGE at its meeting in October 2021. Evidence presented at these meetings can be accessed at www.who.int/news-room/events/detail/2021/10/04/default-calendar/sage_meeting_october_2021.

The recommendations in this position paper apply only to seasonal influenza vaccination. WHO will issue other specific recommendations in relation to pandemic influenza.

Background

Epidemiology

Influenza A and B viruses are important human respiratory pathogens. They are transmitted mainly by droplets and aerosols originating from the respiratory secretions of infected people and occasionally via contact with virus-contaminated fomites. Both type A and B viruses cause seasonal influenza epidemics, outbreaks and sporadic cases. Infection can range from asymptomatic to severe illness and death. Seasonal influenza occurs globally and is estimated to infect (symptomatically or asymptotically) 1 in 5 unvaccinated children and 1 in 10 unvaccinated adults.² In temperate climates, seasonal epidemics are experienced mainly during the winter; in subtropical and tropical regions, influenza may occur throughout the year, with irregular outbreaks.³ Each year, there are an estimated 1 billion cases of influenza, of which 3–5 million are severe, and between 290 000 and 650 000 influenza-related respiratory deaths (0.1–0.2% case-fatality rate).^{4,5} Morbidity and mortality from influenza in the tropics and subtropics are likely to be underestimated.

dans le domaine de la vaccination antigrippale, avec l'émergence de nouvelles données sur l'épidémiologie de la grippe dans les pays en développement et les pays tropicaux, l'introduction de vaccins antigrippaux quadrivalents et la mise au point de nouvelles technologies vaccinales, notamment l'utilisation de la culture cellulaire, de vaccins à base de protéine recombinante et de vaccins adjuvés et à forte dose destinés aux personnes âgées. À cela s'ajoute la publication de revues traitant des conséquences de l'infection grippale dans certains groupes de population et de l'impact des vaccinations antigrippales répétées sur l'efficacité vaccinale. Le présent document remplace la précédente note de synthèse sur les vaccins antigrippaux, publiée par l'OMS en 2012.¹

Les recommandations relatives à l'utilisation des vaccins antigrippaux ont été examinées par le SAGE lors de sa réunion d'octobre 2021. Les éléments présentés lors de cette réunion peuvent être consultés à l'adresse: www.who.int/news-room/events/detail/2021/10/04/default-calendar/sage_meeting_october_2021.

Les recommandations formulées dans la présente note de synthèse s'appliquent uniquement à la vaccination contre la grippe saisonnière. L'OMS publiera d'autres recommandations particulières concernant la grippe pandémique.

Contexte

Épidémiologie

Les virus grippaux de types A et B constituent d'importants agents pathogènes respiratoires pour l'homme. Ils se transmettent principalement par des gouttelettes et des aérosols provenant des sécrétions respiratoires de personnes infectées, mais aussi parfois par contact avec des objets inertes contaminés par le virus. Les virus de types A et B sont tous deux à l'origine d'épidémies saisonnières, de flambées et de cas sporadiques. Le tableau clinique de l'infection est variable, allant d'une infection asymptomatique à une maladie grave, voire mortelle. La grippe saisonnière sévit dans le monde entier et on estime que parmi les personnes non vaccinées, 1 enfant sur 5 et 1 adulte sur 10 contractent l'infection (symptomatique ou asymptomatique).² Dans les climats tempérés, les épidémies saisonnières se produisent principalement pendant l'hiver, tandis que dans les régions subtropicales et tropicales, la grippe peut être présente tout au long de l'année, donnant lieu à des flambées irrégulières.³ On estime que chaque année, un milliard de personnes contractent la grippe, dont 3-5 millions présentent une forme grave de la maladie, et le nombre de décès d'origine respiratoire liés à la grippe s'établit entre 290 000 et 650 000 (taux de létalité: 0,1-0,2%).^{4,5} La morbidité et la mortalité dues à la grippe dans les régions tropicales et subtropicales sont probablement sous-estimées.

¹ See No. 47, 2012, pp. 461–476

² Somes MP, et al. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018;36(23): 3199-3207.

³ Influenza and influenza vaccines: a background document for the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization from the SAGE Working Group on Influenza. Geneva: World Health Organization; 2021 (www.who.int/news-room/events/detail/2021/10/04/default-calendar/sage_meeting_october_2021, accessed April 2022).

⁴ Seasonal influenza factsheet. Geneva: World Health Organization, 2018 ([https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))).

⁵ Iuliano AD et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285–300.

¹ Voir N° 47, 2012, pp. 461-476

² Somes MP, et al. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018;36(23): 3199-3207.

³ Influenza and influenza vaccines: a background document for the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization from the SAGE Working Group on Influenza. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2021 (www.who.int/news-room/events/detail/2021/10/04/default-calendar/sage_meeting_october_2021, consulté en avril 2022).

⁴ Principaux repères sur la grippe saisonnière. Genève: Organisation mondiale de la Santé ([https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))).

⁵ Iuliano AD et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285–300.

Influenza A viruses may also cause worldwide pandemics, characterized by rapid spread of new influenza A subtypes (or strains of subtypes) that have the capacity for sustained human-to-human transmission and are sufficiently different antigenically from recently circulating influenza viruses to escape control by strain-specific immunity in the population. Recorded since the middle of the 18th century, major influenza pandemics have occurred at intervals of 10–40 years. Of these, the 1918 pandemic caused by A(H1N1) was the most severe, causing at least 20–40 million deaths worldwide. Less severe pandemics occurred in 1957 caused by A(H2N2) and in 1968 caused by A(H3N2). In 2009, global outbreaks caused by a novel A(H1N1) strain, which was designated as A(H1N1)pdm09, attained pandemic proportions but was much less severe than previous pandemics and quickly evolved into a seasonal transmission pattern.

Particular risk groups for influenza

Risk groups for influenza include groups at particular risk of developing severe disease resulting in hospitalization or death and those at increased risk of exposure to or transmission of influenza virus. The latter group includes health workers.⁶ Groups at particular risk of severe influenza or complications include: older adults; pregnant women and women up to 2 weeks postpartum; children under 59 months; individuals younger than 19 years of age on long-term aspirin- or salicylate-containing medications; people with a body mass index of 40 or higher; and individuals with underlying health conditions, including those living with chronic cardiac disease, asthma, chronic pulmonary disease, chronic renal disease, metabolic disorders, endocrine disorders (e.g. diabetes), neurological and neurodevelopmental disorders, liver disease; haematological diseases and immunosuppressive conditions (e.g. HIV/AIDS).⁷

Older adults have a high burden of severe influenza, complications, hospitalizations and mortality.⁸ In the United States of America (USA) in 2013–2014, it was estimated that there were 422.3 influenza hospitaliza-

Les virus de la grippe A peuvent également être à l'origine de pandémies mondiales, caractérisées par la propagation rapide de nouveaux sous-types grippaux A (ou souches de sous-types) qui sont capables de se transmettre durablement d'une personne à l'autre et sont suffisamment différents, sur le plan antigénique, des virus grippaux récemment en circulation pour échapper aux défenses immunitaires spécifiquement constituées contre la souche existante dans la population. Enregistrées depuis le milieu du XVIII^e siècle, de grandes pandémies de grippe se produisent tous les 10-40 ans. Parmi ces pandémies historiques, celle de 1918 due au virus A(H1N1) a été la plus grave, ayant entraîné la mort d'au moins 20 à 40 millions de personnes dans le monde. Des pandémies moins graves ont eu lieu en 1957 (virus A(H2N2)) et en 1968 (virus A(H3N2)). En 2009, des flambées mondiales imputables à une nouvelle souche A(H1N1), appelée A(H1N1)pdm09, ont atteint des proportions pandémiques mais ont été beaucoup moins graves que les pandémies précédentes et ont rapidement évolué vers un schéma de transmission saisonnier.

Groupes à risque pour la grippe

Parmi les groupes à risque pour la grippe figurent ceux qui présentent un risque particulier de contracter une forme sévère de la maladie, susceptible d'entraîner une hospitalisation ou un décès, et ceux qui encourent un risque accru d'être exposés aux virus grippaux ou de les transmettre. Ce dernier groupe inclut les agents de santé.⁶ Les groupes présentant un risque particulier de forme sévère de grippe ou de complications comprennent: les personnes âgées; les femmes enceintes et les femmes ayant accouché dans les 2 semaines précédentes; les enfants de moins de 59 mois; les personnes de moins de 19 ans suivant un traitement de longue durée par des médicaments contenant de l'aspirine ou des salicylates; les personnes dont l'indice de masse corporelle est de 40 ou plus; et les personnes souffrant d'affections sous-jacentes, notamment celles qui présentent une pathologie cardiaque chronique, de l'asthme, une pneumopathie chronique, une maladie rénale chronique, des troubles métaboliques, des troubles endocriniens (comme le diabète), des troubles neurologiques et neurodéveloppementaux, une affection hépatique, des maladies hématologiques ou une immunodéficience (VIH/sida, par exemple).⁷

Chez les personnes âgées, la charge des formes sévères de grippe, les complications, les hospitalisations et la mortalité sont particulièrement élevées.⁸ Aux États-Unis d'Amérique, les estimations de 2013-2014 indiquent que chez les personnes

⁶ Health workers are all people engaged in work actions whose primary intent is to improve health. They include health service providers, such as doctors, nurses, midwives, public health professionals, laboratory, health and medical and non-medical technicians, personal care workers, community health workers, healers and practitioners of traditional medicine. They also include health management and support workers, such as cleaners, drivers, hospital administrators, district health managers and social workers, and other occupational groups in health-related activities. Health workers include not only those who work in acute care facilities but also those employed in long-term care, public health, community-based care, social care and home care, and others in the health and social work sectors as defined by the International Standard Industrial Classification of All Economic Activities (ISIC), revision 4, section Q: Human health and social work activities.

⁷ WHO guidelines for the clinical management of severe illness from influenza virus infections. Geneva: World Health Organization, 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/352453?locale=attribute=fr&>, accessed March 2022).

⁸ Fowlkes A et al. Incidence of medically attended influenza during pandemic and post-pandemic seasons through the Influenza Incidence Surveillance Project, 2009-13. *Lancet Respir Med.* 2015;3(9):709-18.

⁶ Par «agents de santé», on entend l'ensemble des personnes exerçant des activités dont l'objet essentiel est d'améliorer la santé. Sont compris les prestataires de services de santé (comme les médecins, le personnel infirmier, les sages-femmes), les professionnels de la santé publique, les techniciens (laboratoire, santé, médical et non médical), le personnel d'aide à la personne, les agents de santé communautaires, les guérisseurs et les praticiens de la médecine traditionnelle. Sont compris également le personnel de gestion et de soutien des services de santé, comme le personnel chargé du nettoyage, les chauffeurs, le personnel administratif des hôpitaux, les cadres de santé des districts et les travailleurs sociaux, ainsi que d'autres groupes professionnels exerçant des activités liées à la santé. Les agents de santé comprennent non seulement les personnes qui travaillent dans les établissements de soins aigus, mais également celles qui sont employées dans les secteurs des soins de longue durée, de la santé publique, des soins communautaires, des soins sociaux et des soins à domicile ainsi que d'autres professions dans les secteurs de la santé et de l'action sociale, telles que définies par la Classification internationale type, par industrie, de toutes les branches d'activité économique (CITI), révision 4, section Q: Santé et action sociale.

⁷ WHO guidelines for the clinical management of severe illness from influenza virus infections. Geneva: Organisation mondiale de la Santé (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/352453?locale=attribute=fr&>, consulté en mars 2022).

⁸ Fowlkes A et al. Incidence of medically attended influenza during pandemic and post-pandemic seasons through the Influenza Incidence Surveillance Project, 2009-13. *Lancet Respir Med.* 2015;3(9):709-18.

tions per 100 000 population among older adults, 4–5 times the rate in younger adults.^{9,10} In Hong Kong Special Administrative Region (China), adults aged 65–74 years had 83.8 influenza-associated hospitalizations for acute respiratory disease per 100 000 population, while those aged 75 years or over had 266 per 100 000.¹¹ Modelled data from the 2017 Global burden of disease study suggest that the mortality rate from influenza lower respiratory tract infections (LRTIs) was highest among adults over 70 years, who often suffer from underlying comorbidities (16.4 deaths per 100 000, 95% uncertainty interval 11.6–21.9).¹²

Individuals with comorbidities have a significantly higher risk of death (odds ratio (OR) 2, 95% confidence interval (CI) 1.7–2.4), pneumonia (OR 1.5, 95% CI 1–2.2), hospital admission (OR 3.4, 95% CI 2.6–4.4) and admission to an intensive care unit (ICU) (OR 1.74, 95% CI 1.3–2.3). Immunocompromised individuals have a significantly higher risk of death (OR 3.8, 95% CI 1.3–11.4). Further, individuals living with HIV have a higher burden of influenza-related all-cause mortality (OR 3.9, 95% CI 0.5–29).¹³

Pregnant individuals and their infants may be at increased risk of adverse pregnancy outcomes when infected with influenza. A systematic review¹⁴ in 2017 and a meta-analysis¹⁵ in 2019 showed that influenza during pregnancy resulted in a 7 times higher risk of hospital admission (OR 6.8, 95% CI 6–7.7) but a lower risk of admission to ICU (OR 0.6, 95% CI 0.5–0.7); it was not significantly associated with an increased risk of death (OR 1, 95% CI 0.8–1.3) compared with non-pregnant individuals. The risk of severe infection in pregnancy is exacerbated by the presence of comorbidities, such as asthma, HIV infection, diabetes mellitus and obesity.¹⁶ A systematic review of cohort studies involving more than 2 million participants showed that influenza infection during pregnancy increased the risk of stillbirth (risk ratio (RR) 3.62, 95% CI 1.60–8.20), but had no significant effect on preterm birth (RR 1.17, 95% CI 0.95–1.45), fetal death (RR 0.93, 95% CI 0.73–1.18), or

âgées, le nombre d'hospitalisations dues à la grippe se chiffrait à 422,3 hospitalisations pour 100 000 habitants, soit 4-5 fois plus que chez les adultes plus jeunes.^{9,10} Dans la Région administrative spéciale de Hong Kong (Chine), le taux d'hospitalisation pour maladie respiratoire aiguë liée à la grippe s'établissait à 83,8 pour 100 000 habitants parmi les personnes âgées de 65-74 ans, tandis qu'il était de 266 pour 100 000 chez les personnes de 75 ans ou plus.¹¹ Les données modélisées de la Global Burden of Disease Study de 2017 (étude sur la charge mondiale de morbidité) indiquent que le taux de mortalité lié aux infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) dues à la grippe atteint son niveau le plus élevé chez les adultes de plus de 70 ans, qui souffrent souvent de comorbidités sous-jacentes (16,4 décès pour 100 000, intervalle d'incertitude à 95%=[11,6;21,9]).¹²

Les personnes présentant des comorbidités ont un risque sensiblement plus élevé de décès (odds ratio=2; intervalle de confiance (IC) à 95%=[1,7;2,4]), de pneumonie (odds ratio=1,5; IC à 95%=[1;2,2]), d'hospitalisation (odds ratio=3,4; IC à 95%=[2,6;4,4]) et d'admission en unité de soins intensifs (odds ratio=1,74; IC à 95%=[1,3;2,3]). Les personnes immunodéprimées présentent un risque significativement plus élevé de décès (odds ratio=3,8; IC à 95%=[1,3;11,4]). En outre, la charge de mortalité liée à la grippe, toutes causes confondues, est plus élevée chez les personnes vivant avec le VIH (odds ratio=3,9; IC à 95%=[0,5;29]).¹³

Les personnes enceintes et leurs nourrissons peuvent être exposés à un risque accru d'issue défavorable de la grossesse en cas d'infection grippale. Une revue systématique¹⁴ de 2017 et une méta-analyse¹⁵ de 2019 ont montré que la grippe contractée pendant la grossesse se traduisait par un risque 7 fois plus élevé d'hospitalisation (odds ratio=6,8; IC à 95%=[6;7,7]), mais un risque moindre d'admission en unité de soins intensifs (odds ratio=0,6; IC à 95%=[0,5;0,7]); elle n'était pas significativement associée à un risque accru de décès (odds ratio=1; IC à 95%=[0,8;1,3]) par rapport aux personnes non enceintes. Le risque d'infection sévère pendant la grossesse est majoré par la présence de comorbidités, telles que l'asthme, l'infection à VIH, le diabète et l'obésité.¹⁶ Une revue systématique d'études de cohorte portant sur plus de 2 millions de participants a montré qu'une infection grippale contractée pendant la grossesse augmentait le risque de mortinaissance (risque relatif (RR)=3,62; IC à 95%=[1,60;8,20]), mais n'avait pas d'effet significatif sur les accouchements prématurés (RR=1,17; IC à

⁹ Reed C et al. Estimated influenza illnesses and hospitalizations averted by vaccination—United States, 2013–14 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(49):1151–4.

¹⁰ Jain S et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med.* 2015;373(5):415–27.

¹¹ Wong CM et al. Influenza-associated hospitalization in a subtropical city. *PLoS Med.* 2006;3(4):e121. Epub 2006 Mar 7.

¹² GBD 2017 Influenza Collaborators. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet. Respiratory medicine.* 2019; 7(1), 69–89.

¹³ Mertz D et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5061.

¹⁴ Mertz D et al. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine.* 2017;35:521–8.

¹⁵ Mertz D et al. Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2019;19:683.

¹⁶ Cox S et al. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol.* 2006;107(6):1315–22.

⁹ Reed C et al. Estimated influenza illnesses and hospitalizations averted by vaccination—United States, 2013–14 influenza season. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(49):1151–4.

¹⁰ Jain S et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med.* 2015;373(5):415–27.

¹¹ Wong CM et al. Influenza-associated hospitalization in a subtropical city. *PLoS Med.* 2006;3(4):e121. Epub 2006 Mar 7.

¹² GBD 2017 Influenza Collaborators. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global burden of disease study 2017. *The Lancet. Respiratory medicine.* 2019; 7(1), 69–89.

¹³ Mertz D et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5061.

¹⁴ Mertz D et al. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine.* 2017;35:521–8.

¹⁵ Mertz D et al. Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2019;19:683.

¹⁶ Cox S et al. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol.* 2006;107(6):1315–22.

proportion of newborns who were small for gestational age (RR 1.10, 95% CI 0.98–1.24) or who had low birth weight (RR 1.88, 95% CI 0.46–7.66).¹⁷

Health workers are at increased risk of contracting influenza. In a meta-analysis on the occupational risk of A(H1N1) infection during the 2009 pandemic, a significantly higher risk was found in health workers than in the general population or in professionals in other sectors.¹⁸ Health workers may further transmit influenza to vulnerable population groups.¹⁹

Data from studies of children, mostly in high-income countries, suggest that the greatest number of influenza LRTI episodes in 2017 occurred among children younger than 10 years, while the highest mortality rate was found in older adults.¹² In 2018, among children under 5 years, there were an estimated 109.5 million influenza virus episodes globally (uncertainty range (UR) 63.1–190.6). Influenza virus accounted for 7% of cases of acute lower respiratory infection (ALRI), 5% of ALRI hospital admissions and 4% of ALRI deaths in children under 5 years.²⁰ A systematic review covering 30 years of seasonal influenza epidemiology in sub-Saharan Africa found that, on average, influenza accounted for about 10% (range 1–25%) of all outpatient visits and about 6.5% (range 0.6–15.6%) of hospital admissions for acute respiratory infections in children.²¹ In a global systematic analysis of the burden of influenza in children under 18 years, influenza was associated with 10% of respiratory hospitalizations. Influenza-associated hospitalization rates were more than 3 times higher in developing countries than in industrialized countries (150 per 100 000 children per year versus 48 per 100 000).²²

Impact of immunization on disease epidemiology

Immunization is an important strategy for preventing influenza, in particular to prevent severe disease in older adults, people with underlying conditions and pregnant individuals. Infants may be protected by passively acquired immunity from their mother for the first 6–9 months of age.²³

95%=[0,95;1,45]), la mort fœtale (RR=0,93; IC à 95%=[0,73;1,18]) ou la proportion de nouveau-nés de taille inférieure à la normale pour l'âge gestationnel (RR=1,10; IC à 95%=[0,98;1,24]) ou de faible poids à la naissance (RR=1,88; IC à 95%=[0,46;7,66]).¹⁷

Les agents de santé ont un risque accru de contracter la grippe. Dans une méta-analyse portant sur le risque professionnel d'infection par le virus A(H1N1) pendant la pandémie de 2009, il a été constaté que les agents de santé étaient exposés à un risque sensiblement plus élevé que la population générale ou que les professionnels d'autres secteurs.¹⁸ Les agents de santé sont en outre susceptibles de transmettre la grippe à des groupes de population vulnérables.¹⁹

Les données issues d'études menées chez l'enfant, principalement dans les pays à revenu élevé, indiquent qu'en 2017, le plus grand nombre d'épisodes d'IVRI dus à la grippe concernait des enfants de moins de 10 ans, alors que le taux de mortalité le plus élevé était observé chez les personnes âgées.¹² On estime qu'en 2018, 109,5 millions d'épisodes imputables aux virus grippeux sont survenus chez des enfants de moins de 5 ans à l'échelle mondiale (plage d'incertitude: 63,1-190,6). Le virus de la grippe était à l'origine de 7% des cas d'infection aiguë des voies respiratoires inférieures (IARI), de 5% des hospitalisations pour IARI et de 4% des décès par IARI chez les enfants de moins de 5 ans.²⁰ Une revue systématique couvrant 30 ans d'épidémiologie de la grippe saisonnière en Afrique subsaharienne a révélé qu'en moyenne, la grippe était responsable d'environ 10% (fourchette: 1-25%) des consultations ambulatoires et d'environ 6,5% (fourchette: 0,6-15,6%) des hospitalisations pour infections respiratoires aiguës chez les enfants.²¹ Une analyse systématique mondiale de la charge de la grippe chez les enfants de moins de 18 ans a montré que 10% des hospitalisations pour infections respiratoires étaient liées à la grippe. Les taux d'hospitalisation associés à la grippe étaient plus de 3 fois plus élevés dans les pays en développement que dans les pays industrialisés (150 pour 100 000 enfants par an contre 48 pour 100 000).²²

Impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la maladie

La vaccination est une stratégie importante de prévention de la grippe, en particulier pour prévenir les formes sévères de la maladie chez les personnes âgées, les personnes présentant des affections sous-jacentes et les personnes enceintes. Les nourrissons peuvent être protégés jusqu'à l'âge de 6-9 mois par une immunité passive transmise par leur mère.²³

¹⁷ Wang R. et al. The effect of influenza virus infection on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, *Int J Infect Dis.* 2021;105:567-578.

¹⁸ Lietz J et al. The occupational risk of influenza A (H1N1) infection among healthcare personnel during the 2009 pandemic: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS one.* 2016;11(8):e0162061.

¹⁹ Eibach D et al. Routes of transmission during a nosocomial influenza A(H3N2) outbreak among geriatric patients and healthcare workers. *J Hosp Infect.* 2014;86(3):188-93.

²⁰ Wang X et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health* 2020;8: e497–510

²¹ Gessner BD et al. Seasonal influenza epidemiology in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(3):223-35.

²² Lafond KE et al. Global role and burden of influenza in pediatric respiratory hospitalizations, 1982–2012: a systematic analysis. *PLoS medicine.* 2016;13(3):e1001977

²³ Omer S et al. Efficacy, duration of protection, birth outcomes, and infant growth associated with influenza vaccination in pregnancy: a pooled analysis of 3 randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;8(6):597-608.

¹⁷ Wang R. et al. The effect of influenza virus infection on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, *Int J Infect Dis.* 2021;105:567-578.

¹⁸ Lietz J et al. The occupational risk of influenza A (H1N1) infection among healthcare personnel during the 2009 pandemic: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS one.* 2016;11(8):e0162061.

¹⁹ Eibach D et al. Routes of transmission during a nosocomial influenza A(H3N2) outbreak among geriatric patients and healthcare workers. *J Hosp Infect.* 2014;86(3):188-93.

²⁰ Wang X et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health* 2020;8: e497–510

²¹ Gessner BD et al. Seasonal influenza epidemiology in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(3):223-35.

²² Lafond KE et al. Global role and burden of influenza in pediatric respiratory hospitalizations, 1982–2012: a systematic analysis. *PLoS medicine.* 2016;13(3):e1001977

²³ Omer S et al. Efficacy, duration of protection, birth outcomes, and infant growth associated with influenza vaccination in pregnancy: a pooled analysis of 3 randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;8(6):597-608.

While the quality of evidence supporting influenza immunization of health workers varies, the majority of studies suggest that it is of benefit to them, their patients and the health system.²⁴

Vaccination of children can reduce the number with influenza or influenza-like illness²⁵ and may reduce community transmission, including to vulnerable groups. Data from studies in high- and middle-income settings show that the greatest impact on community transmission is achieved by vaccination of children, particularly those of school age.^{26, 27}

Other prevention and control interventions

Other measures to prevent and control influenza include therapeutics and public health and social measures (e.g. hand hygiene, respiratory etiquette, wearing masks, physical distancing and isolation).²⁸ Public health and social measures taken to control the COVID-19 pandemic contributed to a significant global decrease in influenza activity in 2020 and 2021.^{29, 30}

Pathogen

Influenza viruses belong to the family *Orthomyxoviridae* and are characterized by a single-stranded, segmented ribonucleic acid (RNA) genome. They are classified into 4 distinct types on the basis of major antigenic differences: A, B, C and D. The 2 most important influenza viruses for humans are influenza A, which infects a range of mammalian and avian species and influenza B.

All influenza viruses undergo antigenic drift, which involves the accumulation of minor antigenic changes through changes in the amino acid sequences in the major antigenic sites on the haemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA) molecules. As these changes accumulate, new variants are less likely to be neutralized by antibodies generated in response to infection with (or vaccination against) a previously circulating strain. There is thus a need for new vaccines to protect against new strains and annual immunization. Typically, only

S'agissant des agents de santé, les données en faveur de la vaccination antigrippale sont de qualité variable, mais la plupart des études laissent supposer que cette intervention est bénéfique pour les agents, pour leurs patients et pour le système de santé.²⁴

La vaccination des enfants permet de réduire le nombre de cas de grippe ou de syndrome grippal²⁵ et peut freiner la transmission communautaire, notamment aux groupes vulnérables. Les données issues d'études menées dans des pays à revenu élevé ou intermédiaire montrent que la vaccination des enfants, en particulier ceux d'âge scolaire, est l'intervention qui a l'impact le plus important sur la transmission communautaire.^{26, 27}

Autres interventions pour prévenir et combattre la maladie

Les autres moyens pouvant être déployés pour prévenir et combattre la grippe sont notamment l'administration de traitements et l'application de mesures sociales et de santé publique (hygiène des mains, hygiène respiratoire, port d'un masque, distanciation physique et isolement).²⁸ Les mesures sociales et de santé publique mises en œuvre pour combattre la pandémie de COVID-19 ont contribué à réduire de manière significative l'activité grippale dans le monde en 2020 et 2021.^{29, 30}

Agent pathogène

Les virus grippaux appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae* et sont caractérisés par un génome segmenté composé d'acide ribonucléique (ARN) simple brin. Ils sont classés en 4 types distincts en fonction de leurs principales caractéristiques antigéniques: A, B, C et D. Les 2 virus grippaux les plus importants pour l'homme sont ceux de la grippe A, qui infecte diverses espèces mammifères et aviaires, et ceux de la grippe B.

Tous les virus grippaux subissent une dérive antigénique, à savoir une accumulation de mutations antigéniques mineures résultant de modifications des séquences d'acides aminés sur les principaux sites antigéniques de l'hémagglutinine (HA) et de la neuraminidase (NA). À mesure que ces mutations s'accumulent, les nouveaux variants sont moins susceptibles d'être neutralisés par les anticorps contre une souche précédemment en circulation qui ont été produits par l'organisme à la suite d'une infection (ou d'une vaccination). Il est donc nécessaire de disposer de nouveaux vaccins conférant une protection

²⁴ Jenkins DC et al. A rapid evidence appraisal of influenza vaccination in health workers: an important policy in an area of imperfect evidence. *Vaccine*. X. 2019;2:100036.

²⁵ Jefferson T et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2. Art. No.: CD004879. DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub5 (accessed 10 March 2022).

²⁶ Yin JK et al. Systematic review and meta-analysis of indirect protection afforded by vaccinating children against seasonal influenza: implications for policy. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(1): 719-728. Doi: 10.1093/cid/cix420 (<https://academic.oup.com/cid/article/65/5/719/3798575>).

²⁷ Cohen C et al. Asymptomatic transmission and high community burden of seasonal influenza in an urban and a rural community in South Africa, 2017-18 (PHIRST): a population cohort study. *Lancet Global Health*. 2021;9(6):E863-E874.

²⁸ Non-pharmaceutical public health measures for mitigating the risk and impact of epidemic and pandemic influenza. Geneva: World Health Organization, 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329438/9789241516839-eng.pdf>, accessed April 2022).

²⁹ Olsen SJ et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic — United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1305–1309.

³⁰ Feng L et al. Impact of COVID-19 outbreaks and interventions on influenza in China and the United States. *Nat Commun*. 2021;12 : 3249

²⁴ Jenkins DC et al. A rapid evidence appraisal of influenza vaccination in health workers: an important policy in an area of imperfect evidence. *Vaccine*. X. 2019;2:100036.

²⁵ Jefferson T et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2. Art. No.: CD004879. DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub5 (accessed en March 2022).

²⁶ Yin JK et al. Systematic review and meta-analysis of indirect protection afforded by vaccinating children against seasonal influenza: implications for policy. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(1): 719-728. Doi: 10.1093/cid/cix420 (<https://academic.oup.com/cid/article/65/5/719/3798575>).

²⁷ Cohen C et al. Asymptomatic transmission and high community burden of seasonal influenza in an urban and a rural community in South Africa, 2017-18 (PHIRST): a population cohort study. *Lancet Global Health*. 2021;9(6):E863-E874.

²⁸ Non-pharmaceutical public health measures for mitigating the risk and impact of epidemic and pandemic influenza. Genève: Organisation mondiale de la Santé ; 2012 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329438/9789241516839-eng.pdf>, consulté en avril 2022).

²⁹ Olsen SJ et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic — United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1305–1309.

³⁰ Feng L et al. Impact of COVID-19 outbreaks and interventions on influenza in China and the United States. *Nat Commun*. 2021;12: 3249.

1 or 2 subtypes of influenza A circulate in human populations during a given influenza season. For influenza B viruses, 2 antigenically different lineages, Victoria and Yamagata, are relevant to the formulation of seasonal influenza vaccines. In contrast to influenza A, which can cause both seasonal and pandemic influenza, influenza B is responsible only for seasonal influenza. Generally, only 1 or 2 strains of influenza circulate at any one time in a particular country or region. However, different A subtypes (H1, H3) and B virus lineages may predominate in different geographical areas during any one season.

Influenza A viruses can also undergo rapid antigenic change, a process referred to as antigenic shift. The mechanism for this is thought to be exchange of genetic information between different influenza A virus strains co-infecting the same host (e.g. swine or birds or possibly humans). This increases the risk of an influenza virus with pandemic potential emerging.³

Disease

The incubation period of influenza ranges from 1 to 4 days, with an average of 2 days. In infants and young children, viral shedding often starts shortly before onset of symptoms and may last into the second week of clinical disease, while in adults, viral shedding may last for only a few days.

Influenza can be asymptomatic or cause illness that can range from mild to fatal. Symptoms include any or all of the following: fever, cough, sore throat, runny nose, headache, otitis, sinusitis, muscle and joint pain and severe malaise. Fever and body aches may last 3–5 days and cough for 2 or more weeks. In children, signs of severe disease include apnoea, tachypnoea, dyspnoea, cyanosis, poor feeding, dehydration, altered mental status and extreme irritability. Possible serious complications include pneumonia, myocarditis, encephalitis or myositis and rhabdomyolysis, sepsis and multiple organ failure. Secondary bacterial pneumonia, commonly caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* or *Staphylococcus aureus*, may be a complication of influenza illness.³ Further, the risk of stroke and myocardial infarction is elevated in the weeks following influenza disease.^{31, 32}

Diagnosis

Confirmation of influenza infection requires diagnostic testing, as the symptoms cannot be distinguished from those caused by several other infectious agents. Diagnostic tests for influenza include viral culture, rapid antigen testing (e.g. “point of care” tests), digital immunoassays, reverse transcription polymerase chain reac-

contre les nouvelles souches et de proposer une vaccination annuelle. En général, seuls 1 ou 2 sous-types des virus grippaux A circulent chez l’homme au cours d’une saison grippale donnée. Pour les virus grippaux B, deux lignées antigéniquement différentes, Victoria et Yamagata, sont à prendre en compte dans la formulation des vaccins contre la grippe saisonnière. Contrairement aux virus grippaux A, qui sont impliqués à la fois dans la grippe saisonnière et la grippe pandémique, les virus grippaux B ne sont responsables que de la grippe saisonnière. Généralement, seules 1 ou 2 souches de virus grippaux circulent en même temps dans une région ou un pays donné. Cependant, différents sous-types A (H1, H3) et différentes lignées de virus B peuvent prédominer dans différentes zones géographiques au cours d’une même saison.

Les virus grippaux A peuvent également subir des modifications antigéniques rapides, donnant lieu à ce qu’on appelle une «variation antigénique majeure». On pense que le mécanisme mis en jeu repose sur l’échange d’informations génétiques entre différentes souches de virus grippaux A co-infectant un même hôte (par exemple, les porcs, les oiseaux, voire les êtres humains). Cela accroît le risque d’émergence d’un virus grippal à potentiel pandémique.³

Maladie

La période d’incubation de la grippe varie entre 1 et 4 jours; elle est de 2 jours en moyenne. Chez le nourrisson et le jeune enfant, l’excrétion virale commence souvent peu de temps avant l’apparition des symptômes et peut se prolonger durant la deuxième semaine de la maladie clinique, tandis que chez l’adulte, elle peut ne durer que quelques jours.

La grippe peut être asymptomatique ou provoquer une maladie dont le spectre de gravité varie d’une forme bénigne à une forme mortelle. Le tableau clinique comprend tout ou partie des symptômes suivants: fièvre, toux, maux de gorge, écoulement nasal, céphalées, otite, sinusite, douleurs musculaires et articulaires et malaise intense. La fièvre et les douleurs corporelles peuvent persister pendant 3 à 5 jours et la toux pendant 2 semaines ou plus. Chez l’enfant, les signes de grippe sévère incluent l’apnée, la tachypnée, la dyspnée, la cyanose, la perte d’appétit, la déshydratation, l’altération de l’état mental et l’extrême irritabilité. Les complications graves possibles sont les suivantes: pneumonie, myocardite, encéphalite ou myosite, état septique et défaillance multiviscérale. La pneumonie bactérienne secondaire, généralement causée par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Staphylococcus aureus*, est une complication possible de la grippe.³ Il existe en outre un risque accru d’accident vasculaire cérébral ou d’infarctus du myocarde dans les semaines qui suivent la maladie.^{31, 32}

Diagnostic

Des tests diagnostiques sont nécessaires pour confirmer une infection grippale, car les symptômes ne peuvent être distingués de ceux provoqués par plusieurs autres agents infectieux. Parmi les tests de diagnostic de la grippe figurent la culture virale, les tests antigéniques rapides (tests réalisables sur le lieu des soins), les épreuves immunologiques numériques, les tests

³¹ Boehme AK et al. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(4):456-463.

³² Kwong J et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med.* 2018;378(4):345-353.

³¹ Boehme AK et al. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(4):456-463.

³² Kwong J et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med.* 2018;378(4):345-353.

tion (RT-PCR) and rapid nucleic acid amplification tests. Point of care testing for influenza virus has become available in recent years using both rapid antigen and RT-PCR tests. For antigen tests, turnaround times are from 10 to 15 minutes with >90% specificity and 40–80% sensitivity; for rapid RT-PCR tests, turnaround times are 15–90 minutes with >95% specificity and >95% sensitivity. RT-PCR remains the gold standard for influenza diagnosis.⁷

Treatment and post-exposure prophylaxis

There are 3 classes of antiviral drugs for treatment of influenza: (i) transmembrane ion channel (M2 protein) inhibitors (amantadine, rimantadine); (ii) neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir, peramivir, laninamivir); and (iii) cap-dependent endonuclease inhibitors that interfere with viral RNA transcription and block virus replication (baloxavir). For persons with suspected or confirmed influenza virus infection with or at risk of severe illness, WHO recommends administering oseltamivir as the first-line treatment as soon as possible. Oseltamivir is widely used, with accumulated safety data that include treatment in young children and pregnant women.⁷

Influenza vaccines

Inactivated and live attenuated seasonal influenza vaccines are available as either trivalent or quadrivalent formulations.³³ The trivalent formulation includes 2 influenza A subtypes (H1 and H3) and 1 influenza B virus (Yamagata or Victoria lineage), while the quadrivalent has 2 influenza A and 2 influenza B viruses (1 from each lineage).

Registered influenza virus vaccines are currently produced using either egg-, cell-, or recombinant-based methods; adjuvanted and high-dose formulations are available for certain populations. Inactivated egg-based vaccines are still most commonly used. While the egg-based and cell-based approaches use candidate vaccine viruses produced in eggs or cell culture, the recombinant-based approach uses purified influenza antigens i.e. haemagglutinin produced using recombinant deoxyribonucleic acid (DNA) technology. WHO has issued recommendations to assure the quality, safety and effectiveness of influenza vaccines^{34, 35} to assist manufacturers in their development and production. International standard

de RT-PCR (amplification en chaîne par polymérase après transcription inverse) et les tests rapides d'amplification des acides nucléiques. Ces dernières années, le diagnostic sur le lieu des soins est devenu possible grâce aux tests antigéniques rapides et aux tests rapides de RT-PCR. Les tests antigéniques donnent des résultats en 10 à 15 minutes, avec une spécificité >90% et une sensibilité de 40-80%; pour les tests de RT-PCR, le délai d'obtention des résultats est de 15-90 minutes, avec une spécificité >95% et une sensibilité >95%. La RT-PCR demeure la méthode de référence pour le diagnostic de la grippe.⁷

Traitement et prophylaxie postexposition

Il existe 3 classes de médicaments antiviraux pour le traitement de la grippe: i) les inhibiteurs des canaux ioniques transmembranaires (protéine M2) (amantadine, rimantadine); ii) les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir, zanamivir, péramivir et laninamivir); et iii) les inhibiteurs de l'endonucléase dépendante de la coiffe, qui interfèrent avec la transcription de l'ARN viral et bloquent la réplication du virus (baloxavir). L'OMS recommande d'administrer dès que possible l'oseltamivir en tant que traitement de première intention aux personnes présentant une infection grippale présumée ou confirmée qui ont développé ou risquent de développer une forme sévère de la maladie. L'oseltamivir est un traitement largement utilisé, pour lequel on dispose de nombreuses données d'innocuité, y compris pour les jeunes enfants et les femmes enceintes.⁷

Vaccins antigrippaux

Les vaccins inactivés et les vaccins vivants atténués contre la grippe saisonnière sont disponibles sous forme de formulations trivalentes ou quadrivalentes.³³ La formulation trivalente contient 2 sous-types grippaux A (H1 et H3) et 1 virus grippal B (lignée Yamagata ou Victoria), tandis que la formulation quadrivalente comprend 2 virus grippaux A et 2 virus grippaux B (1 de chaque lignée).

Les vaccins antigrippaux actuellement homologués sont produits par culture sur œufs, par culture cellulaire ou par recombinaison; des formulations adjuvantées et à forte dose sont disponibles pour certaines populations. Les vaccins inactivés préparés sur œufs sont encore les plus couramment utilisés. Les méthodes de fabrication sur œufs et sur cellules utilisent des virus vaccinaux candidats qui ont été produits dans des œufs ou en culture cellulaire, tandis que la méthode de préparation des vaccins recombinants repose sur des antigènes grippaux purifiés, soit l'hémagglutinine, produits par une technique de recombinaison de l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'OMS a publié des recommandations pour garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité des vaccins contre la grippe,^{34, 35} destinées à guider les fabricants dans la mise au point et la production de

³³ Standard influenza vaccines are manufactured from a candidate vaccine virus, which is a reassortant between the wild-type strain and APR/8. The virus is grown in eggs, extracted and inactivated. The membrane proteins (HA and NA) are then purified and used as the antigen.

³⁴ Recommendations for the production and control of influenza vaccine (inactivated). In: WHO Technical Report Series, No. 927 (Annex 3). Geneva: World Health Organization, 2005 (<https://www.who.int/publications/m/item/influenza-vaccine-inactivated-annex-3-trs-no-927>, accessed April 2022)

³⁵ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of influenza vaccines (human, live attenuated) for intranasal administration. In: WHO Technical Report Series, No. 977 (Annex 4). Geneva: World Health Organization, 2013 (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/influenza/trs_977_annex_4.pdf?sfvrsn=92690fd7_3&download=true, accessed April 2022).

³³ Les vaccins antigrippaux standard sont fabriqués à partir d'un virus vaccinal candidat résultant d'un réassortiment entre la souche de type sauvage et la souche APR/8. Le virus est cultivé dans des œufs, puis extrait et inactivé. Les protéines membranaires (HA et NA) sont ensuite purifiées et utilisées comme antigènes.

³⁴ Recommendations for the production and control of influenza vaccine (inactivated). In: WHO Technical Report Series, No. 927 (Annex 3). Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2005 (<https://www.who.int/publications/m/item/influenza-vaccine-inactivated-annex-3-trs-no-927>, consulté en avril 2022)

³⁵ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of influenza vaccines (human, live attenuated) for intranasal administration. In: WHO Technical Report Series, No. 977 (Annexe 4). Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2013 (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/influenza/trs_977_annex_4.pdf?sfvrsn=92690fd7_3&download=true, consulté en avril 2022).

materials are available for the quality control of influenza vaccines.³⁶

Work is under way to develop novel influenza universal vaccines and to explore nucleic acid-based (DNA and messenger RNA (mRNA)) and viral vectored vaccine technologies.

Inactivated vaccines

Cell- and egg-based vaccines rarely use inactivated whole virions because of high adverse reaction rates, especially in children. Split and subunit vaccines, containing HA and NA antigens purified from whole virions, have been used extensively. Current inactivated quadrivalent and trivalent influenza vaccine (TIV) formulations for individuals aged ≥ 3 years contain 15 μg of each of the HA subtypes per dose; for children aged 6–36 months the HA concentration is either 7.5 μg or 15 μg per dose.

Inactivated influenza vaccines (IIVs) are available in single- and multidose vials and as prefilled syringes; the latter contain small quantities of preservative. Trace amounts of egg antigens, formaldehyde, or antibiotics may be present in various influenza vaccines and are safe. National authorities differ in their recommendations for various age groups, but generally 2 half doses are given to children in the season they receive their first influenza vaccine and 1 dose is given to previously vaccinated individuals.

High-dose inactivated vaccines

Since 2019, high-dose inactivated vaccines, containing 60 μg of HA per strain, have been developed. They are available in a QIV formulation and are primarily intended for use in people aged 65 years or over.³⁷

Adjuvanted vaccines

The addition of adjuvants is known to improve immune responses, particularly in people with reduced immune function and potentially to allow dose-sparing. As of 2022, 4 adjuvants have been licensed for use in human influenza vaccines: alum salts, AF03 (squalene-based emulsion), AS03 (α -tocopherol, squalene and polysorbate 80 in an oil-in-water emulsion) and MF59 (squalene oil-in-water emulsion). QIV and TIV adjuvanted formulations with MF59 are licensed in some countries for older adults (≥ 65 years); some countries have also approved adjuvanted vaccines for use in young children.³⁸

ces vaccins. Des étalons internationaux sont disponibles pour le contrôle de la qualité des vaccins antigrippaux.³⁶

Des travaux sont en cours pour mettre au point de nouveaux vaccins antigrippaux universels et explorer les technologies vaccinales fondées sur les acides nucléiques (ADN et ARN messenger (ARNm)) et les vecteurs viraux.

Vaccins inactivés

Les vaccins produits sur œufs ou en culture cellulaire utilisent rarement des virions inactivés entiers en raison du taux élevé de réactions indésirables, en particulier chez les enfants. Les vaccins fractionnés et sous-unitaires, contenant des antigènes HA et NA purifiés à partir de virions entiers, sont largement utilisés. Les formulations actuelles des vaccins antigrippaux quadrivalents et trivalents inactivés destinés aux sujets âgés de ≥ 3 ans contiennent 15 μg de chacun des sous-types de HA par dose; pour les enfants âgés de 6-36 mois, la concentration en HA est soit de 7,5 μg , soit de 15 μg par dose.

Les vaccins antigrippaux inactivés sont disponibles en flacons monodoses et multidoses et sous forme de seringues préremplies; ces dernières contiennent de petites quantités de conservateur. Des quantités infimes d'antigènes d'œuf, de formaldéhyde ou d'antibiotiques peuvent être présentes dans divers vaccins antigrippaux et ne présentent pas de danger. Les recommandations émises par les autorités nationales pour différentes tranches d'âge peuvent varier, mais de manière générale, 2 demi-doses sont administrées aux enfants pendant la saison de leur première vaccination antigrippale et 1 dose est administrée aux personnes précédemment vaccinées.

Vaccins inactivés à forte dose

Depuis 2019, des vaccins inactivés à forte dose, contenant 60 μg de HA par souche, ont été mis au point. Ils sont disponibles sous forme de vaccins quadrivalents et sont principalement destinés aux personnes âgées de 65 ans ou plus.³⁷

Vaccins adjuvés

On sait que l'ajout d'adjuvants améliore la réponse immunitaire, en particulier chez les personnes présentant une fonction immunitaire réduite, et peut favoriser les économies de doses. En 2022, il existe 4 adjuvants homologués pour les vaccins antigrippaux destinés à l'homme: les sels d'aluminium, AF03 (émulsion à base de squalène), AS03 (émulsion huile dans l'eau contenant du α -tocophérol, du squalène et du polysorbate 80) et MF59 (émulsion huile dans l'eau à base de squalène). Des vaccins quadrivalents et trivalents inactivés adjuvés avec le MF59 sont homologués dans certains pays pour les personnes âgées (≥ 65 ans); certains pays ont également approuvé l'utilisation de vaccins adjuvés chez le jeune enfant.³⁸

³⁶ Catalogue of the WHO international reference preparations. Geneva: World Health Organization (www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/catalogue, accessed January 2022).

³⁷ Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2020 (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-systematic-review-efficacy-vaccines>, accessed January 2022).

³⁸ Stassijns J et al. A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among children. *Vaccine*. 2016;34(6):714-22.

³⁶ Catalogue of the WHO international reference preparations. Genève: Organisation mondiale de la Santé (www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/catalogue, consulté en janvier 2022).

³⁷ Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2020 (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-systematic-review-efficacy-vaccines>, consulté en janvier 2022).

³⁸ Stassijns J et al. A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among children. *Vaccine*. 2016;34(6):714-22.

Live attenuated vaccines

Live attenuated influenza vaccines (LAIVs) have been routinely used in the Russian Federation since 1987. In 2003, a trivalent LAIV, based on a different attenuated subtype A donor strain, was licensed in the USA for intranasal use in healthy individuals aged 2–49 years. This LAIV was changed to a quadrivalent formulation in 2012 and is now licensed for use in the USA (for those aged 2–49 years), Canada (2–59 years), the European Union and the United Kingdom (2–17 years). It has been part of the United Kingdom's childhood immunization programme since 2013. More recently, the Russian LAIV has been licensed and produced in India (prequalified by WHO) and China, thus opening the possibility of its use in low- and middle-income countries (LMICs). LAIVs are produced in eggs and administered as a single-dose intranasal spray with replication competent virus. In these vaccines, the HA and NA of the target virus are reassorted using classical methods of serial egg passage with target and donor strains together or by using reverse genetics. Both methodologies generate the attenuated, cold-adapted temperature-sensitive master seed virus expressing the HA and NA of the target strain (or at least the HA of the target strain).

Recombinant vaccines

Recombinant vaccines were first registered for use in 2013 as a (trivalent) recombinant haemagglutinin (rHA) vaccine. The rHA is produced in insect cell culture using a baculovirus expression system and contains no preservatives or egg protein. Because the manufacturing process does not rely on the selection of vaccine viruses grown in eggs, egg-adaptive mutations, which can reduce vaccine effectiveness, are avoided. Quadrivalent formulations are available and, like the trivalent vaccines, have acceptable efficacy and safety profiles. Recombinant vaccines with 45 µg of rHA per strain are registered for use in persons over 18 years, although these vaccines are not widely available.

Vaccine administration and storage

Influenza vaccines should be kept at 2–8 °C. Exposure to light should be avoided. Freezing must be avoided. Influenza vaccines intended for intramuscular use are injected into the deltoid muscle (for vaccinees aged >1 year) or the anterolateral aspect of the thigh (for vaccinees aged 6–12 months). LAIV is administered intranasally. Some manufacturers recommend a single dose of LAIV only. A single dose of the vaccine is appropriate for children aged ≥9 years and healthy adults. Further information on dose schedules for individual vaccines can be found on the WHO website,³⁹ as well as those of specific manufacturers and national regulators.

Vaccins vivants atténués

Les vaccins antigrippaux vivants atténués sont couramment utilisés en Fédération de Russie depuis 1987. En 2003, un vaccin vivant atténué trivalent, basé sur une souche donneuse atténuée de sous-type A différente, a été homologué aux États-Unis d'Amérique pour une administration intranasale chez les personnes en bonne santé âgées de 2-49 ans. Ce vaccin trivalent a été remplacé par un vaccin quadrivalent en 2012, qui est aujourd'hui homologué aux États-Unis d'Amérique (pour les personnes âgées de 2-49 ans), au Canada (2-59 ans), dans l'Union européenne et au Royaume-Uni (2-17 ans). Depuis 2013, ce vaccin figure dans le programme de vaccination de l'enfant du Royaume-Uni. Plus récemment, le vaccin vivant atténué russe a été homologué et produit en Inde (préqualifié par l'OMS) et en Chine, ce qui ouvre la voie à son utilisation potentielle dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Les vaccins antigrippaux vivants atténués sont préparés sur œufs et administrés sous forme de spray nasal à dose unique contenant des virus susceptibles de réplication. Dans ces vaccins, la HA et la NA du virus cible sont réassorties par des méthodes classiques de passage en série sur œufs avec les souches cible et donneuse réunies ou par des méthodes de génétique inverse. Les deux méthodes produisent la souche mère atténuée, adaptée au froid et sensible à la température, qui exprime la HA et la NA de la souche cible (ou au minimum la HA de la souche cible).

Vaccins recombinants

Les premiers vaccins recombinants à avoir été homologués, en 2013, étaient des vaccins (trivalents) à hémagglutinine recombinante. L'hémagglutinine recombinante est produite en culture dans des cellules d'insecte au moyen d'un système d'expression du baculovirus et ne contient pas de conservateur, ni de protéines de l'œuf. Comme le procédé de fabrication ne repose pas sur la sélection de virus vaccinaux cultivés dans des œufs, les mutations adaptatives liées à la culture sur œufs, qui peuvent réduire l'efficacité vaccinale, sont évitées. Des formulations quadrivalentes sont disponibles et présentent des profils d'efficacité et d'innocuité satisfaisants, à l'instar des vaccins trivalents. Des vaccins recombinants contenant 45 µg d'hémagglutinine recombinante par souche sont homologués pour une utilisation chez les personnes de plus de 18 ans, mais leur disponibilité est limitée.

Conservation et administration des vaccins

Les vaccins antigrippaux doivent être conservés à une température de 2-8 °C, en évitant toute exposition à la lumière. Il faut éviter de les congeler. Les vaccins antigrippaux destinés à une administration intramusculaire sont injectés dans le muscle deltoïde (sujets âgés de >1 an) ou dans la face antérolatérale de la cuisse (enfants de 6-12 mois). Les vaccins vivants atténués sont administrés par voie intranasale. Certains fabricants recommandent de n'administrer qu'une seule dose de vaccin vivant atténué. Une dose unique est suffisante pour les enfants âgés de ≥9 ans et les adultes en bonne santé. Des informations complémentaires sur le schéma d'administration des différents vaccins sont disponibles sur le site Web de l'OMS,³⁹ ainsi que sur les sites des fabricants concernés et des organismes de réglementation nationaux.

³⁹ Prequalification of medical products (IVDs, medicines, vaccines and immunization devices, vector control). Geneva: World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/prequalified-vaccines>, accessed January 2022).

³⁹ Prequalification of medical products (IVDs, medicines, vaccines and immunization devices, vector control). Genève: Organisation mondiale de la Santé (<https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/prequalified-vaccines>, consulté en janvier 2022).

Correlates of protection

The immune response to influenza infection includes both cellular and humoral responses. There are probably multiple mechanisms of protection, which may differ according to the vaccine type and formulation, age of the recipient and underlying conditions. There is no established correlate of protection. Haemagglutination inhibition (HI) titres are not directly correlated with protection against laboratory-confirmed influenza. However, HI titres ≥ 40 are considered as a surrogate of protection by regulators, to facilitate the annual approval of seasonal influenza vaccine strain changes. New guidelines have been developed to encourage the investigation of various immune response parameters to establish the benefit of novel vaccines.⁴⁰ Currently, therefore, in developing a novel seasonal influenza vaccine, data should be generated on the protection it offers against clinically manifest influenza rather than the immune titres generated.

Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in different population groups

In general, there is considerable variability in the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in different seasons and different population groups. Numerous confounders may exist, including immunosenescence in older adults, variations in study design and differences between seasons or vaccines, including strain mismatch or egg adaptation. Direct comparisons of VE point estimates for different vaccines may not be valid unless the products are evaluated in the same period and with comparable protocols.

Healthy adults

Studies of IIVs in adults have generally shown that they are efficacious and effective, although the reported effect estimates vary by season and are affected by how well the vaccines match the currently circulating influenza strains. The pooled efficacy of TIV formulations against clinical disease in adults aged 18–65 years across 12 seasons, in randomized controlled trials, was 59% (95%CI: 51–67%).⁴¹ One meta-analysis showed a range of VE estimates: for seasonal influenza A(H1N1) before 2009, the VE was 77% (95%CI 11–94%); for monovalent A(H1N1)pdm09, 76% (95%CI 56–87%); for A(H1N1)pdm09: 65% (95%CI 60–68%); for A(H3N2) 38% (95%CI 31–44%); and for B 63% (95%CI 66–69%).⁴² IIVs reduced the risk of laboratory-confirmed influenza from 2.3% among those who were unvaccinated to 0.9% (RR 0.41, 95%CI 0.36–0.47).⁴³

Corrélat de protection

L'infection grippale induit à la fois une réponse immunitaire cellulaire et humorale. Il existe probablement plusieurs mécanismes de protection, qui peuvent différer selon le type et la formulation du vaccin, l'âge de la personne vaccinée et les affections sous-jacentes présentes. Il n'existe aucun corrélat établi de la protection. Les titres obtenus lors des épreuves d'inhibition de l'hémagglutination (IH) ne sont pas directement corrélés à la protection conférée contre la grippe confirmée en laboratoire. Cependant, les titres IH ≥ 40 sont considérés comme un indicateur de la protection par les organismes de réglementation, afin de faciliter l'approbation annuelle des nouvelles souches à inclure dans le vaccin contre la grippe saisonnière. De nouvelles lignes directrices ont été élaborées pour promouvoir l'étude de différents paramètres de la réponse immunitaire afin de déterminer les avantages que présentent les nouveaux vaccins.⁴⁰ Ainsi, lors de la mise au point d'un nouveau vaccin contre la grippe saisonnière, il convient désormais de produire des données sur la protection conférée contre la grippe cliniquement manifeste, plutôt que sur les titres d'anticorps générés.

Efficacité théorique et réelle des vaccins antigrippaux dans différents groupes de population

De manière générale, l'efficacité théorique et réelle des vaccins antigrippaux varie considérablement selon les saisons et les groupes de population. De nombreux éléments peuvent être facteurs de confusion, notamment l'immunosénescence chez les personnes âgées, les variations dans la conception des études et les différences entre les saisons ou les vaccins, y compris la non-concordance des souches ou les mutations adaptatives dans les œufs. La comparaison directe des estimations ponctuelles de l'efficacité de différents vaccins ne fournit pas nécessairement des résultats valables, à moins que les produits ne soient évalués pendant la même période selon des protocoles comparables.

Adultes en bonne santé

Les études menées sur les vaccins antigrippaux inactivés chez l'adulte ont généralement montré que ces vaccins sont dotés d'une bonne efficacité théorique et réelle, bien que les estimations de l'effet rapporté varient selon la saison et dépendent du degré de correspondance entre les souches vaccinales et les souches grippales en circulation. Dans le cadre d'essais contrôlés randomisés, l'efficacité globale des vaccins trivalents inactivés sur 12 saisons contre la maladie clinique était de 59% (IC à 95%=[51;67]) chez les adultes âgés de 18-65 ans.⁴¹ Une méta-analyse a fourni des estimations variables de l'efficacité vaccinale: elle était de 77% (IC à 95%=[11;94]) contre le virus saisonnier A(H1N1) avant 2009; de 76% (IC à 95%=[56;87]) pour le vaccin monovalent anti-A(H1N1)pdm09; de 65% (IC à 95%=[60;68]) contre le virus A(H1N1)pdm09; de 38% (IC à 95%=[31;44]) contre le virus A(H3N2); et de 63% (IC à 95%=[66;69]) contre les virus grippaux B.⁴² Les vaccins antigrippaux inactivés ramenaient le risque de grippe confirmée en laboratoire à 0,9%, contre 2,3% chez les personnes non vaccinées (RR=0,41; IC à 95%=[0,36;0,47]).⁴³

⁴⁰ Guideline on influenza vaccines non-clinical and clinical module. London: European Medicines Agency; 2016 (www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf, accessed January 2022).

⁴¹ Osterholm MT et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(1):36-44.

⁴² Belongia E et al. Variable influenza vaccine effectiveness by type and subtype: meta-analysis of studies using the test-negative design. A systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:942-51.

⁴³ Demicheli V et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD001269.

⁴⁰ Guideline on influenza vaccines non-clinical and clinical module. London: European Medicines Agency; 2016 (www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf, consulté en janvier 2022).

⁴¹ Osterholm MT et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(1):36-44.

⁴² Belongia E et al. Variable influenza vaccine effectiveness by type and subtype: meta-analysis of studies using the test-negative design. A systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:942-51.

⁴³ Demicheli V et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD001269.

A systematic review comparing cell-based TIVs with placebo in adults aged 18–49 years found that overall vaccine efficacy against laboratory-confirmed influenza was 70% against any influenza subtype (95% CI 61–77%), 72% against influenza A(H3N2) (95% CI 39–87%) and 52% against influenza B (95% CI 30–68%). The data for VE in comparison with no vaccination were limited and heterogeneous.⁴⁴

A recent systematic review and meta-analysis of the adjusted relative VE of cell-cultured influenza vaccines compared with egg-based influenza vaccines in preventing laboratory-confirmed influenza-related outcomes (IRO) found moderate evidence of a significant advantage of cell-cultured influenza vaccines in a well-matched A(H3N2)-predominant season.⁴⁵

Cox et al. reviewed the immunogenicity, efficacy and safety data from 5 clinical studies of trivalent rHA protein vaccine, which has a higher haemagglutinin antigen content than standard IIV. Vaccine efficacy against disease caused by all strains isolated was 45% (95% CI 24–60%).⁴⁶

A 2018 Cochrane review of 8 studies on the use of LAIV among healthy adults reported a summary estimate of the efficacy of LAIV against laboratory-confirmed influenza of 53% (95%CI 38–65%).⁴³

Older adults

Many observational studies have shown generally low VE in individuals ≥ 65 years. Studies have consistently shown that VE is lower for A(H3N2) than for A(H1N1) pdm09 and type B viruses for those ≥ 65 years.^{47, 48}

A 2018 Cochrane review to assess the use of influenza vaccines in older adults concluded that the effectiveness of TIV in this group, when considered in absolute terms, was modest irrespective of setting, outcome, population and study design. This review found that IIV had a VE of 58% (95% CI 34–73%) in people aged 65 years and above.⁴⁹

A retrospective cohort study showed that recombinant vaccines were only marginally more effective than egg-based QIV and that cell-based QIV was not significantly

Une revue systématique comparant les vaccins trivalents inactivés préparés en culture cellulaire à un placebo chez des adultes âgés de 18–49 ans a indiqué que l'efficacité globale de ces vaccins dans la prévention de la grippe confirmée en laboratoire était de 70% tous sous-types grippaux confondus (IC à 95%=[61;77]), de 72% contre la grippe A(H3N2) (IC à 95%=[39;87]) et de 52% contre la grippe B (IC à 95%=[30;68]). Les données sur l'efficacité vaccinale par rapport à l'absence de vaccination étaient limitées et hétérogènes.⁴⁴

Dans une revue systématique et une méta-analyse récentes portant sur l'efficacité relative ajustée des vaccins antigrippaux produits en culture cellulaire par rapport aux vaccins produits sur œufs dans la prévention des conséquences de la grippe confirmée en laboratoire, des preuves modérées attestaient d'un avantage significatif des vaccins antigrippaux préparés en culture cellulaire pour une saison caractérisée par la prédominance du virus A(H3N2) et une bonne concordance du vaccin avec les souches en circulation.⁴⁵

Cox et al. ont examiné les données d'immunogénicité, d'efficacité et d'innocuité tirées de 5 études cliniques sur le vaccin trivalent à hémagglutinine recombinante, qui contient une plus grande quantité de l'antigène hémagglutinine que les vaccins antigrippaux inactivés standard. L'efficacité vaccinale contre la maladie causée par toutes les souches isolées était de 45% (IC à 95%=[24;60]).⁴⁶

Dans une revue Cochrane de 2018 portant sur 8 études relatives à l'utilisation des vaccins antigrippaux vivants atténués chez les adultes en bonne santé, l'efficacité de ces vaccins contre la grippe confirmée en laboratoire était globalement estimée à 53% (IC à 95%=[38;65]).⁴³

Personnes âgées

De nombreuses études d'observation ont montré que l'efficacité des vaccins antigrippaux est généralement faible chez les personnes de ≥ 65 ans. Les études indiquent invariablement que chez les sujets de ≥ 65 ans, l'efficacité vaccinale est plus faible pour les virus A(H3N2) que pour les virus A(H1N1)pdm09 et de type B.^{47, 48}

Une revue Cochrane de 2018 portant sur l'utilisation des vaccins antigrippaux chez les personnes âgées a conclu qu'en termes absolus, l'efficacité des vaccins trivalents inactivés était modeste dans ce groupe, indépendamment du contexte, des critères de jugement, de la population et de la conception de l'étude. Dans cette revue, l'efficacité des vaccins inactivés chez les sujets âgés de 65 ans et plus était estimée à 58% (IC à 95%=[34;73]).⁴⁹

Une étude de cohorte rétrospective a montré que les vaccins recombinants n'étaient que légèrement plus efficaces que les vaccins quadrivalents inactivés fabriqués sur œufs et que

⁴⁴ Jordan K et al. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of cell-based seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals ≥ 18 years of age. *Rev Med Virol.* 2022;e2332.

⁴⁵ Puig-Barbera J et al. Relative effectiveness of cell-cultured versus egg-based seasonal influenza vaccines in preventing influenza-related outcomes in subjects 18 years old or older: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022; 19(2):818;

⁴⁶ Cox MM et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of Flublok in the prevention of seasonal influenza in adults. *Therapeutic advances in vaccines.* 2015;3(4):97-108.

⁴⁷ Kissling E et al. Effectiveness of influenza vaccine against influenza A in Europe in seasons of different A(H1N1) pdm09 and the same A(H3N2) vaccine components (2016–17 and 2017–18). *Vaccine: X.* 2019;3:100042.

⁴⁸ Belongia EA et al. Influenza vaccine effectiveness: defining the H3N2 problem. *Clinical Infectious Diseases.* 2019;69(10):1817-23.

⁴⁹ Demicheli V et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018; 2. Art. No.: CD004876. DOI: 10.1002/14651858.CD004876.pub4 (accessed 10 March 2022).

⁴⁴ Jordan K et al. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of cell-based seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals ≥ 18 years of age. *Rev Med Virol.* 2022;e2332.

⁴⁵ Puig-Barbera J et al. Relative effectiveness of cell-cultured versus egg-based seasonal influenza vaccines in preventing influenza-related outcomes in subjects 18 years old or older: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022; 19(2):818;

⁴⁶ Cox MM et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of Flublok in the prevention of seasonal influenza in adults. *Therapeutic advances in vaccines.* 2015;3(4):97-108.

⁴⁷ Kissling E et al. Effectiveness of influenza vaccine against influenza A in Europe in seasons of different A(H1N1) pdm09 and the same A(H3N2) vaccine components (2016–17 and 2017–18). *Vaccine: X.* 2019;3:100042.

⁴⁸ Belongia EA et al. Influenza vaccine effectiveness: defining the H3N2 problem. *Clinical Infectious Diseases.* 2019;69(10):1817-23.

⁴⁹ Demicheli V et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018; 2. Art. No.: CD004876. DOI: 10.1002/14651858.CD004876.pub4 (accessed 10 March 2022).

more effective than the egg-based QIV.⁵⁰ However, a review found that those aged ≥ 65 years who received cell-based vaccines were 10% less likely to have an influenza-related hospital encounter than those receiving egg-based vaccine.⁵¹

In older adults, the high-dose vaccine had higher efficacy than the standard-dose vaccine against laboratory-confirmed ILI (VE=24%, 95% CI 10–36%), respiratory-related hospital admissions (VE=13%, 95% CI 2–22%) and pneumonia-related hospital admissions (VE=21%, 95% CI 5–73%). In all influenza seasons, adjuvanted influenza vaccine was more effective than no vaccination in this group (VE=45%, 95% CI 23–61).⁵²

Children

There have been few randomized controlled trials in children (aged 6 months to 17 years), though data are available comparing IIVs formulated with or without an adjuvant (either MF-59 or AS03) and comparing IIVs with LAIVs. The trials generally reported vaccine efficacy in the range of 45–91%.³ Studies that compared adjuvanted and non-adjuvanted IIVs generally found that the vaccine with adjuvant had a higher efficacy.⁵³ A 2018 Cochrane review reported a pooled vaccine efficacy for 2 doses of IIV against influenza of 64% (RR 0.4, 95%CI 0.3–0.5) in healthy children over 2 years of age.²⁵ Cell-based QIVs have been licensed for children from 6 months of age and shown to be non-inferior to currently licensed TIVs. Below the age of 6 months, vaccination offers limited protection. A randomized controlled trial of cell-based QIVs in children aged 2–17 years reported an efficacy of 55% (95% CI 46–62%) against laboratory-confirmed influenza and 64% (95% CI 54–72%) against antigenically matched strains.⁵⁴

A meta-analysis of seasonal and pandemic A(H1N1) influenza LAIVs in LMICs reported vaccine efficacy against laboratory-confirmed influenza of 72% after 1 year (95% CI 65–77%) and 81% after 2 years (95% CI 69–89%), without revaccination in the second year.⁵⁵ Studies that compared IIVs and LAIVs in children aged 2–17 years generally found that the LAIVs were more efficacious.⁵⁶

les vaccins quadrivalents produits sur cellules n'étaient pas significativement plus efficaces que ceux produits sur œufs.⁵⁰ Cependant, une revue a révélé que chez les personnes âgées de ≥ 65 ans, la probabilité d'une visite hospitalière liée à la grippe était réduite de 10% pour celles qui avaient reçu un vaccin préparé sur cellules par rapport à celles ayant reçu un vaccin produit sur œufs.⁵¹

Chez les personnes âgées, le vaccin à forte dose était plus efficace que le vaccin à dose standard contre le syndrome grippal confirmé en laboratoire (efficacité=24%; IC à 95%=[10;36]), contre les hospitalisations pour problèmes respiratoires (efficacité=13%; IC à 95%=[2;22]) et contre les hospitalisations pour pneumonie (efficacité=21%; IC à 95%=[5;73]). Pour toutes les saisons grippales, le vaccin antigrippal adjuvanté était plus efficace que l'absence de vaccination dans ce groupe (efficacité=45%; IC à 95%=[23;61]).⁵²

Enfants

Peu d'essais contrôlés randomisés ont été menés chez les enfants (âgés de 6 mois à 17 ans), mais on dispose de données comparant les vaccins grippaux inactivés avec ou sans adjuvant (MF-59 ou AS03) et comparant les vaccins inactivés aux vaccins vivants atténués. L'efficacité vaccinale obtenue dans les essais était généralement de l'ordre de 45–91%.³ Les études comparant les vaccins inactivés avec et sans adjuvant ont généralement montré que le vaccin adjuvanté était plus efficace.⁵³ Une revue Cochrane de 2018 a indiqué que chez les enfants en bonne santé âgés de plus de 2 ans, l'efficacité globale de 2 doses de vaccin inactivé contre la grippe était de 64% (RR=0,4; IC à 95%=[0,3;0,5]).²⁵ Des vaccins quadrivalents inactivés produits sur cellules ont été homologués pour les enfants à partir de l'âge de 6 mois et il a été démontré qu'ils n'étaient pas inférieurs aux vaccins trivalents inactivés actuellement homologués. Avant l'âge de 6 mois, la vaccination offre une protection limitée. Dans un essai contrôlé randomisé portant sur des vaccins quadrivalents inactivés préparés sur cellules chez des enfants âgés de 2–17 ans, l'efficacité était de 55% (IC à 95%=[46;62]) contre la grippe confirmée en laboratoire et de 64% (IC à 95%=[54;72]) contre les souches concordantes sur le plan antigénique.⁵⁴

Dans une méta-analyse portant sur les vaccins vivants atténués contre la grippe saisonnière et la grippe pandémique A(H1N1) dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, l'efficacité vaccinale contre la grippe confirmée en laboratoire était de 72% après 1 an (IC à 95%=[65;77]) et de 81% après 2 ans (IC à 95%=[69;89]), sans revaccination la deuxième année.⁵⁵ Les études comparant les vaccins antigrippaux inactivés aux vaccins vivants atténués chez les enfants âgés de 2–17 ans ont généralement conclu à une plus grande efficacité des vaccins vivants atténués.⁵⁶

⁵⁰ Izurieta HS et al. Relative effectiveness of influenza vaccines among the United States elderly, 2018–2019. *Journal of Infectious Diseases*. 2020;222(2):278-87.

⁵¹ Lamb YN. Cell-based quadrivalent inactivated influenza virus vaccine (Flucelvax® Tetra/Flucelvax Quadrivalent®): a review in the prevention of influenza. *Drugs*. 2019;79(12):1337-48.

⁵² Murchu EO et al. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of MF59® adjuvanted seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals ≥ 18 years of age. *Rev Med Virol*. 2022;e2329.

⁵³ Ceravolo A et al. Influenza vaccination in HIV-positive subjects: latest evidence and future perspective. *Journal of preventive medicine and hygiene*. 2013;54(1):1.

⁵⁴ Nolan T et al. Efficacy of a cell-culture-derived quadrivalent influenza vaccine in children. *N Engl J Med*. 2021;385:1485-95.

⁵⁵ Breteler JK et al. Efficacy and effectiveness of seasonal and pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccines in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2013;31(45):5168-77.

⁵⁶ Chung JR et al. Live attenuated and inactivated influenza vaccine effectiveness. *Pediatrics*. 2019;Feb;143(2):e20182094.

⁵⁰ Izurieta HS et al. Relative effectiveness of influenza vaccines among the United States elderly, 2018–2019. *Journal of Infectious Diseases*. 2020;222(2):278-87.

⁵¹ Lamb YN. Cell-based quadrivalent inactivated influenza virus vaccine (Flucelvax® Tetra/Flucelvax Quadrivalent®): a review in the prevention of influenza. *Drugs*. 2019;79(12):1337-48.

⁵² Murchu EO et al. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of MF59® adjuvanted seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals ≥ 18 years of age. *Rev Med Virol*. 2022;e2329.

⁵³ Ceravolo A et al. Influenza vaccination in HIV-positive subjects: latest evidence and future perspective. *Journal of preventive medicine and hygiene*. 2013;54(1):1.

⁵⁴ Nolan T et al. Efficacy of a cell-culture-derived quadrivalent influenza vaccine in children. *N Engl J Med*. 2021;385:1485-95.

⁵⁵ Breteler JK et al. Efficacy and effectiveness of seasonal and pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccines in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2013;31(45):5168-77.

⁵⁶ Chung JR et al. Live attenuated and inactivated influenza vaccine effectiveness. *Pediatrics*. 2019;Feb;143(2):e20182094.

A 2018 Cochrane review concluded that, compared with placebo or no intervention, LAIVs probably reduce the risk of influenza infection in children aged 3–16 years and have an overall vaccine efficacy of 78% (RR 0.2, 95% CI 0.1–0.4).²⁵

Pregnant women

Influenza vaccination effectively prevents infection in pregnant women, as well as in their offspring through transfer of maternal antibodies.⁵⁷

The pooled estimate from 3 randomized clinical trials (RR 0.5, 95% CI 0.3–0.7) conducted in low-income countries and 2 case-control studies (OR 0.4, 95% CI 0.2–0.6) showed that the seasonal vaccine was protective against laboratory-confirmed influenza in pregnant women.⁵⁸

Individuals with comorbidities and underlying conditions

Systematic reviews have been conducted of the use of influenza vaccination in individuals with various conditions, including people living with HIV, immunosuppressed adults with cancer, people with asthma, cardiovascular disease, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease or cystic fibrosis and children with cancer receiving chemotherapy.³ Recent evidence suggests that all these groups benefit from influenza vaccination in that complications are reduced resulting in fewer hospitalizations.^{59, 60} Data also suggest that adjuvanted influenza vaccines are protective in persons living with HIV.⁶¹ A 2021 review showed that high-dose influenza vaccines resulted in strong immunogenicity responses in persons living with HIV and other immunocompromised patients.⁶² In children with cancer, TIV produced a more robust immune response to influenza A strains than LAIV.⁶³ However, no differences were observed in immune responses against influenza B viruses between IIV and LAIV. In adults receiving chemotherapy and antiviral drugs, influenza vaccines are safe and effective in preventing influenza-related complications.⁶⁴ LAIV is not recommended in immunocompromised individuals.

Une revue Cochrane de 2018 a déterminé que, par rapport à un placebo ou à l'absence d'intervention, les vaccins antigrippaux vivants atténués réduisent probablement le risque d'infection grippale chez les enfants âgés de 3-16 ans et ont une efficacité vaccinale globale de 78% (RR=0,2; IC à 95%=[0,1;0,4]).²⁵

Femmes enceintes

La vaccination antigrippale permet une prévention efficace de l'infection chez les femmes enceintes, ainsi que chez leurs nourrissons grâce à la transmission des anticorps maternels.⁵⁷

Des estimations groupées issues de 3 essais cliniques randomisés (RR=0,5, IC à 95%=[0,3;0,7]) menés dans des pays à faible revenu et de 2 études cas-témoins (odds ratio=0,4; IC à 95%=[0,2;0,6]) ont montré que le vaccin saisonnier a un effet protecteur contre la grippe confirmée en laboratoire chez les femmes enceintes.⁵⁸

Sujets présentant des comorbidités et des affections sous-jacentes

Des revues systématiques ont été réalisées pour étudier la vaccination antigrippale chez les sujets présentant diverses affections, notamment les personnes vivant avec le VIH, les adultes immunodéprimés atteints de cancer, les personnes souffrant d'asthme, de maladies cardiovasculaires, de diabète, de bronchopneumopathie chronique obstructive ou de mucoviscidose et les enfants atteints de cancer sous chimiothérapie.³ Des données récentes portent à croire que la vaccination antigrippale est bénéfique pour tous ces groupes car elle entraîne une réduction des complications, et donc moins d'hospitalisations.^{59, 60} Les données indiquent également que les vaccins antigrippaux adjuvés confèrent une protection aux personnes vivant avec le VIH.⁶¹ Une étude réalisée en 2021 a montré que les vaccins antigrippaux à forte dose induisaient une forte réponse immunitaire chez les personnes vivant avec le VIH et d'autres patients immunodéprimés.⁶² Chez les enfants atteints de cancer, le vaccin trivalent inactivé entraînait une réponse immunitaire plus vigoureuse contre les souches grippales A que le vaccin vivant atténué.⁶³ Cependant, aucune différence n'a été observée entre les réponses immunitaires induites par les vaccins inactivés et les vaccins vivants atténués contre les virus grippaux B. Chez les adultes recevant une chimiothérapie et des médicaments antiviraux, les vaccins antigrippaux sont sans danger et efficaces pour prévenir les complications liées à la grippe.⁶⁴ Les vaccins vivants atténués ne sont pas recommandés chez les personnes immunodéprimées.

⁵⁷ Jarvis JR et al. The effectiveness of influenza vaccination in pregnancy in relation to child health outcomes: systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38:1601-13.

⁵⁸ Quach THT et al. Influenza vaccine efficacy and effectiveness in pregnant women: systematic review and meta-analysis. *Matern Child Health J*. 2020;24:229-40.

⁵⁹ Ishigami J et al. Effectiveness of influenza vaccination among older adults across kidney function: pooled analysis of 2005-2006 through 2014-2015 influenza seasons. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020;75(6):887-96.

⁶⁰ Dos Santos G et al. Immunogenicity, safety, and effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes mellitus: a systematic review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018;14(8):1853-66.

⁶¹ Zhang W et al. Influenza vaccination for HIV-positive people: systematic review and network meta-analysis. *Vaccine*. 2018;36(28):4077-86.

⁶² Caldera F et al. Influenza vaccination in immunocompromised populations: strategies to improve immunogenicity. *Vaccine*. 2021;39:A15-A23.

⁶³ Carr S et al. Safety and immunogenicity of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children with cancer. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;204(10):1475-82.

⁶⁴ Bayle A et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in cancer patients receiving checkpoint inhibitors targeting PD-1 or PD-L1. *Annals of Oncology*. 2020;31(7):959-61.

⁵⁷ Jarvis JR et al. The effectiveness of influenza vaccination in pregnancy in relation to child health outcomes: systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38:1601-13.

⁵⁸ Quach THT et al. Influenza vaccine efficacy and effectiveness in pregnant women: systematic review and meta-analysis. *Matern Child Health J*. 2020;24:229-40.

⁵⁹ Ishigami J et al. Effectiveness of influenza vaccination among older adults across kidney function: pooled analysis of 2005-2006 through 2014-2015 influenza seasons. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020;75(6):887-96.

⁶⁰ Dos Santos G et al. Immunogenicity, safety, and effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes mellitus: a systematic review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018;14(8):1853-66.

⁶¹ Zhang W et al. Influenza vaccination for HIV-positive people: systematic review and network meta-analysis. *Vaccine*. 2018;36(28):4077-86.

⁶² Caldera F et al. Influenza vaccination in immunocompromised populations: strategies to improve immunogenicity. *Vaccine*. 2021;39:A15-A23.

⁶³ Carr S et al. Safety and immunogenicity of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children with cancer. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;204(10):1475-82.

⁶⁴ Bayle A et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in cancer patients receiving checkpoint inhibitors targeting PD-1 or PD-L1. *Annals of Oncology*. 2020;31(7):959-61.

Duration of protection and repeat vaccination

To ensure optimal VE against prevailing strains in both the northern and southern hemispheres, the antigenic composition of influenza vaccines is revised twice a year and adjusted to the antigenic characteristics of circulating influenza viruses, as obtained by the WHO Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS).⁶⁵

In general, VE has been found to be lower among persons vaccinated in the current and prior season compared with those vaccinated in the current season only.⁶⁶ For A(H1N1)pdm09, the overall pooled VE was 58% (95%CI 48–66%) for those vaccinated only in the current season, 53% (95%CI 44–60%) for those vaccinated in the current and prior seasons and 33% (95%CI 21–43%) for those vaccinated only in the prior season. The difference in VE estimates (Δ VE) for the first 2 vaccination groups was -9% (95%CI -16 to -1%). For A(H3N2), the pooled VE was 37% (95% CI 29–45%) for the group vaccinated only in the current season, 20% (95% CI 12–27%) for those vaccinated in the current and prior seasons (Δ VE = -18%, 95% CI -25 to -11%) and 8% (95% CI: -4% to 18%) for those vaccinated only in the prior season. For influenza type B, the corresponding pooled VEs were 54% (95%CI:49–59%) (current season only), 47% (95% CI 41–53%) (current and prior seasons) (Δ VE = -7%, 95% CI: -14–0%) and 22% (95% CI 13–30%) (prior season only).⁶⁶

Vaccination in the current and prior seasons afforded better protection than not being vaccinated or being vaccinated in the prior season only. The degree of protection afforded by current and prior vaccination varies from year to year, reflecting variations in circulating influenza viruses and their antigenic similarity to the vaccine formulation.

Vaccine safety

Inactivated vaccines

IIVs have an excellent safety profile and are well tolerated by recipients of all ages,^{25, 43, 49} including individuals with underlying conditions and pregnant women. Mild adverse reactions are frequent but self-limiting, lasting no more than 1 to 2 days. In adults and older children, mild pain at the injection site is common (60–80% of recipients); systemic symptoms include low-grade fever (2–10%), malaise, headache, myalgia and fatigue. Febrile seizures (FS), unrelated to vaccination, occur in 2–5% of children aged 6–60 months and appear to be more common when influenza vaccine is administered concomitantly with either pneumococcal conjugate vaccine (PCV) or vaccines containing diphtheria, tetanus and pertussis antigens.³ However, this finding has been inconsistent across different studies.

Durée de la protection et revaccination

Pour garantir une efficacité optimale contre les souches dominantes dans les hémisphères Nord et Sud, la composition antigénique des vaccins antigrippaux est révisée deux fois par an pour tenir compte des caractéristiques antigéniques des virus grippaux circulants, selon les données fournies par le Système mondial de surveillance de la grippe et de riposte (GISRS) de l'OMS.⁶⁵

En général, il a été observé que l'efficacité vaccinale était plus faible chez les personnes qui avaient été vaccinées à la fois pendant la saison en cours et la saison précédente que chez celles vaccinées uniquement pour la saison en cours.⁶⁶ Pour le virus A(H1N1)pdm09, l'efficacité vaccinale globale était de 58% (IC à 95%=[48;66]) chez les personnes vaccinées uniquement pendant la saison en cours, de 53% (IC à 95%=[44;60]) chez celles vaccinées pendant la saison en cours et la saison précédente et de 33% (IC à 95%=[21;43]) chez celles vaccinées uniquement pendant la saison précédente. La différence de l'efficacité vaccinale estimée (Δ EV) entre les 2 premiers groupes était de -9% (IC à 95%=[-16;-1]). Pour le virus A(H3N2), l'efficacité vaccinale globale était de 37% (IC à 95%=[29;45]) dans le groupe vacciné uniquement pendant la saison en cours, de 20% (IC à 95%=[12;27]) dans celui vacciné pendant la saison en cours et la saison précédente (Δ EV=-18%; IC à 95%=[-25;-11]) et de 8% (IC à 95%=[-4;18]) dans celui vacciné uniquement pendant la saison précédente. Pour les virus grippaux de type B, l'efficacité vaccinale globale dans ces groupes respectifs était de 54% (IC à 95%=[49;59]) (saison actuelle uniquement), 47% (IC à 95%=[41;53]) (saisons actuelle et précédente) (Δ EV=-7%; IC à 95%=[-14;0]) et 22% (IC à 95%=[13;30]) (saison précédente uniquement).⁶⁶

Une vaccination administrée à la fois pendant la saison en cours et la saison précédente conférait une meilleure protection que l'absence de vaccination ou qu'une vaccination administrée uniquement la saison précédente. Le degré de protection conféré par une vaccination actuelle et antérieure varie d'une année à l'autre, en fonction des variations des virus grippaux circulants et de leur correspondance antigénique avec la formulation du vaccin.

Innocuité des vaccins

Vaccins inactivés

Les vaccins antigrippaux inactivés ont un excellent profil d'innocuité et sont bien tolérés par les sujets de tous âges,^{25, 43, 49} y compris les personnes présentant des affections sous-jacentes et les femmes enceintes. De légères réactions indésirables sont fréquemment observées, mais elles disparaissent spontanément et ne durent pas plus de 1 à 2 jours. Chez les adultes et les enfants d'un âge avancé, une légère douleur au point d'injection est fréquente (chez 60–80% des personnes vaccinées); les symptômes systémiques observés sont les suivants: légère fièvre (2–10%), sensation de malaise, céphalées, myalgie et fatigue. Des convulsions fébriles, sans lien avec la vaccination, surviennent chez 2–5% des enfants âgés de 6–60 mois et semblent être plus fréquentes lorsque le vaccin antigrippal est administré en même temps que le vaccin antipneumococcique conjugué (VPC) ou que les vaccins contenant des antigènes diphtériques, tétaniques et coquelucheux.³ Cependant, cette observation n'est pas uniforme d'une étude à l'autre.

⁶⁵ Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). Geneva: World Health Organization (<https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system>, accessed January 2022).

⁶⁶ Does repeated influenza vaccination attenuate effectiveness? A systematic review and meta-analysis. Geneva: World Health Organization (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_Oct2021.pdf, accessed 6 January 2022).

⁶⁵ Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). Genève: Organisation mondiale de la Santé (<https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system>, consulté en janvier 2022).

⁶⁶ Does repeated influenza vaccination attenuate effectiveness? A systematic review and meta-analysis. Genève: Organisation mondiale de la Santé (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_Oct2021.pdf, consulté en janvier 2022).

A systematic review identified a large body of evidence which confirmed that serious adverse events (SAEs) are rare. There was no difference in the rate of SAEs between those receiving TIV, LAIV or placebo in children or adults.

Post-licensure surveillance has detected rare adverse events following influenza immunization. Guillain-Barré syndrome (GBS) is an autoimmune demyelinating disease of the peripheral nervous system with an annual incidence of 10–20 cases per million adults.⁶⁷ An association between GBS and receipt of IIV was first noted after the 1976 influenza season, with an attributable rate of 1 additional case of GBS per 100 000 vaccinated persons. Multiple studies over a number of influenza seasons have shown variable incidence; some have demonstrated a vaccine-attributable risk of 1–2 cases of GBS per million persons vaccinated.^{68, 69, 70} The data suggest that the relative and attributable risks of GBS after seasonal influenza vaccination are lower than those after influenza illness.⁷¹

During administration of the AS03-adjuvanted A(H1N1)pdm09 pandemic vaccine in 2009, an increased risk of narcolepsy was observed in vaccinated individuals compared with the unvaccinated population.^{72, 73} Narcolepsy has not been reported after receipt of other AS03-containing vaccines. Comprehensive results of several studies indicate that the AS03 adjuvant alone cannot cause the disease. Genetic predisposition, environmental triggers, molecular mimicry of specific A(H1N1) antigens and bystander immune activation caused by the adjuvant AS03 may have contributed to autoimmunity against hypocretin neurons and development of narcolepsy.⁷⁴ The WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) concluded that the data presented provide reassurance that, with the exception of the AS03-adjuvanted A(H1N1)pdm09 vaccine in several European countries, no other substantial association between the use of A(H1N1)pdm09 pandemic virus vaccines and narcolepsy has been identified.⁷⁵

Although there have been concerns that egg-based IIV could trigger anaphylaxis in people who are allergic to eggs, such reactions have not been documented. Rates

Une revue systématique a relevé de nombreuses données probantes confirmant la rareté des manifestations indésirables graves. Aucune différence du taux de manifestations indésirables graves n'a été observée entre les vaccins trivalents inactivés, les vaccins vivants atténués et un placebo chez les enfants ou les adultes.

La surveillance post-homologation a mis en évidence de rares manifestations indésirables après la vaccination antigrippale. Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est une maladie démyélinisante auto-immune du système nerveux périphérique dont l'incidence annuelle est de 10-20 cas par million d'adultes.⁶⁷ Un lien entre le SGB et l'administration de vaccins antigrippaux inactivés a été constaté pour la première fois après la saison grippale de 1976, avec un taux attribuable de 1 cas supplémentaire de SGB pour 100 000 personnes vaccinées. De nombreuses études menées lors de plusieurs saisons grippales ont révélé une incidence variable; certaines ont indiqué que le risque de SGB attribuable au vaccin était de 1-2 cas par million de personnes vaccinées.^{68, 69, 70} Les données portent à croire que les risques relatifs et attribuables de SGB après la vaccination contre la grippe saisonnière sont plus faibles que ceux observés après la grippe.⁷¹

Lors de l'administration d'un vaccin adjuvanté avec de l'AS03 contre la grippe pandémique A(H1N1)pdm09 en 2009, un risque accru de narcolepsie a été observé chez les personnes vaccinées par rapport à la population non vaccinée.^{72, 73} Aucune manifestation de narcolepsie n'a été signalée après l'administration d'autres vaccins contenant de l'AS03. Les résultats complets de plusieurs études indiquent que l'adjuvant AS03 ne peut pas à lui seul causer la maladie. Une prédisposition génétique, des facteurs environnementaux, le mimétisme moléculaire d'antigènes spécifiques du A(H1N1) et l'activation immunitaire de voisinage («bystander») provoquée par l'adjuvant AS03 peuvent avoir contribué à une auto-immunité contre les neurones à hypocretine et à l'apparition de la narcolepsie.⁷⁴ Le Comité consultatif mondial de l'OMS pour la sécurité des vaccins (GACVS) a conclu que les données présentées rassurent sur le fait que, à l'exception du vaccin anti-A(H1N1)pdm09 adjuvanté avec de l'AS03 dans plusieurs pays européens, aucun autre lien notable n'a été identifié entre l'utilisation de vaccins contre la grippe pandémique A(H1N1)pdm09 et la narcolepsie.⁷⁵

Malgré la crainte que les vaccins antigrippaux inactivés produits sur œufs puissent provoquer une anaphylaxie chez les personnes allergiques aux œufs, aucun effet de ce type n'a été constaté. Le

⁶⁷ Ropper AH. The Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med.* 1992;326(17):1130-6.

⁶⁸ Safety of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines – United States, October 1–November 24, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(48):1351-6.

⁶⁹ Tokars JI et al. The risk of Guillain-Barre syndrome associated with influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine and 2009-2010 seasonal influenza vaccines: results from self-controlled analyses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(5):546-52.

⁷⁰ Salmon DA et al. Association between Guillain-Barre syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. *Lancet.* 2013;381(9876):1461-8.

⁷¹ Kwong J et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Inf Dis.* 2013;13(9): 769-776

⁷² Persson I et al. Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: a population-and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. *Journal of Internal Medicine.* 2014;275(2):172-90.

⁷³ Tregoning JS et al. Adjuvanted influenza vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2018;14(3):550-64.

⁷⁴ Sunwoo JS. Narcolepsy, autoimmunity, and influenza A H1N1 vaccination. *Encephalitis.* 2021;1(2):31-35.

⁷⁵ See No. 2, 2017, pp. 13–20.

⁶⁷ Ropper AH. The Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med.* 1992;326(17):1130-6.

⁶⁸ Safety of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines – United States, October 1–November 24, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(48):1351-6.

⁶⁹ Tokars JI et al. The risk of Guillain-Barre syndrome associated with influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine and 2009-2010 seasonal influenza vaccines: results from self-controlled analyses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(5):546-52.

⁷⁰ Salmon DA et al. Association between Guillain-Barre syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. *Lancet.* 2013;381(9876):1461-8.

⁷¹ Kwong J et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Inf Dis.* 2013;13(9): 769-776.

⁷² Persson I et al. Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: a population-and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. *Journal of Internal Medicine.* 2014;275(2):172-90.

⁷³ Tregoning JS et al. Adjuvanted influenza vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2018;14(3):550-64.

⁷⁴ Sunwoo JS. Narcolepsy, autoimmunity, and influenza A H1N1 vaccination. *Encephalitis.* 2021;1(2):31-35.

⁷⁵ Voir N° 2, 2017 pp. 13-20.

of anaphylaxis after IIV are within the expected range of 0.2–1.5 cases per million doses and individuals with egg allergy are not more likely than others to have anaphylaxis.^{76, 77}

In some countries, post-licensure surveillance has identified rare adverse events that have been associated with the manufacturing process of seasonal influenza vaccines. Observational studies in Canada identified an increased risk of oculorespiratory syndrome (ORS) associated with TIV. This syndrome is characterised by bilateral red eyes, eyelid oedema and respiratory symptoms, with onset within 24 hours of vaccination and rapid resolution. In Canada, 96% of ORS cases were associated with 1 vaccine (Fluviral S/F Shire Biologics) and were thought to be caused by large aggregates of unsplit viral particles present in the vaccine.⁷⁸ In the 2010–11 influenza season, an increased rate of febrile seizures (9 febrile seizures per 1000 doses) was associated with the 2010 southern hemisphere trivalent IIV produced by CSL Biotherapies in Australia and the USA. The reactogenicity of the vaccine was related to an enhanced cytokine inflammatory response induced by residual vaccine lipids and RNA fragments following inadequate splitting of the influenza B and, to a lesser extent, the A(H1N1) components because lower concentrations of the detergent splitting agent were used in vaccine manufacture. Subsequently the process was adjusted to address this issue.

There have been limited studies of vaccine safety in high-risk groups, such as HIV-infected persons, individuals who are immunosuppressed and those with an underlying chronic illness. However, post-licensure surveillance has not found any difference in the frequency or type of adverse events in such individuals, nor are there any biologically plausible reasons for such a difference.

IIVs have been administered to pregnant women for the past 50 years.⁷⁹ Clinical trials and observational studies in pregnant women, including studies that have looked at fetal death, spontaneous abortion and congenital malformations, have found no evidence of any IIV-associated adverse effects in either the women or their newborn babies.⁸⁰

High-dose, cell-based, adjuvanted and recombinant vaccines

The safety of these vaccines is comparable to that of traditional inactivated vaccines; they have slightly higher reactogenicity.³⁷

taux d'anaphylaxie après l'administration de vaccins antigrippaux inactivés se situe dans la fourchette attendue de 0,2-1,5 cas par million de doses et les personnes allergiques aux œufs ne sont pas plus susceptibles que les autres de présenter une réaction anaphylactique.^{76, 77}

Dans certains pays, la surveillance post-homologation a mis en évidence des manifestations indésirables rares dont il a été déterminé qu'elles étaient liées au procédé de fabrication des vaccins contre la grippe saisonnière. Des études d'observation menées au Canada ont relevé l'existence d'un risque accru de syndrome oculorespiratoire (SOR) associé au vaccin trivalent inactivé. Ce syndrome, qui se caractérise par une rougeur des deux yeux, un œdème des paupières et des symptômes respiratoires, apparaît dans les 24 heures suivant la vaccination et disparaît rapidement. Au Canada, 96% des cas de SRO étaient associés à 1 seul vaccin (Fluviral S/F Shire Biologics) et on pense qu'ils étaient imputables à la présence d'importants agrégats de particules virales non fragmentées dans le vaccin.⁷⁸ Lors de la saison grippale 2010-2011, on a observé un taux accru de convulsions fébriles (9 convulsions fébriles pour 1000 doses) en lien avec le vaccin trivalent inactivé destiné à un usage dans l'hémisphère Sud en 2010, qui avait été produit par CSL Biotherapies en Australie et aux États-Unis d'Amérique. La réactogénicité du vaccin était liée à une réaction inflammatoire cytokinique accrue induite par des lipides vaccinaux résiduels et des fragments d'ARN à la suite d'une fragmentation inadéquate des virus grippaux B et, dans une moindre mesure, des virus A(H1N1) contenus dans le vaccin, en raison des faibles concentrations d'agent détergent de fragmentation utilisées lors de la fabrication. Le procédé de fabrication a par la suite été ajusté pour remédier à ce problème.

Les études sur l'innocuité des vaccins chez les groupes à haut risque, notamment les personnes présentant une infection à VIH, une immunodépression ou une maladie chronique sous-jacente, sont limitées. Toutefois, la surveillance post-homologation n'a pas relevé de différence dans la fréquence ou le type de manifestations indésirables chez ces groupes, et il n'y a pas de raison biologique plausible de supposer l'existence d'une telle différence.

Les vaccins antigrippaux inactivés sont administrés aux femmes enceintes depuis 50 ans.⁷⁹ Les essais cliniques et les études d'observation menés chez les femmes enceintes, y compris des études portant sur la mort fœtale, les avortements spontanés et les malformations congénitales, n'ont mis en évidence aucune preuve d'effets indésirables associés aux vaccins antigrippaux inactivés, que ce soit chez les femmes ou chez leurs nouveau-nés.⁸⁰

Vaccins à forte dose, produits sur cellules, adjuvants et recombinants

La sécurité de ces vaccins est comparable à celle des vaccins inactivés traditionnels; leur réactogénicité est légèrement supérieure.³⁷

⁷⁶ Su JR et al. Anaphylaxis after vaccination reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2016. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Apr;143(4):1465-1473.

⁷⁷ Bohlke K et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 2003;112(4):815-20.

⁷⁸ De Serres G et al. Oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination: trends over 4 influenza seasons. *Vaccine*. 2005;23(28):3726-32.

⁷⁹ Safety of influenza vaccines. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/safety-vaccines.htm#Pregnant>, accessed January 2022).

⁷⁶ Su JR et al. Anaphylaxis after vaccination reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2016. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Apr;143(4):1465-1473

⁷⁷ Bohlke K et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 2003;112(4):815-20.

⁷⁸ De Serres G et al. Oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination: trends over 4 influenza seasons. *Vaccine*. 2005;23(28):3726-32.

⁷⁹ Safety of influenza vaccines. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/safety-vaccines.htm#Pregnant>, consulté en janvier 2022).

LAIV

LAIVs have generally been well tolerated in healthy children and adults (though studies show poor vaccine efficacy in adults). When symptoms do occur, they include self-limiting mild nasal congestion or runny nose, sore throat and low-grade fever. High-grade fever occurs in fewer than 1% of LAIV recipients. LAIVs have also been studied in people with various chronic conditions, including asthma, chronic obstructive pulmonary disease and cystic fibrosis. They do not appear to be associated with exacerbations of these conditions or other adverse events. In Bangladesh, young children over 2 years of age with a history of treatment or hospitalization for asthma or wheezing did not have an increased risk of wheezing after receiving LAIV, compared with placebo recipients. No new safety concerns were associated with the administration of LAIV to children and adolescents with asthma and high-risk conditions in the United Kingdom.⁸¹ However, in some high-income countries,^{82,83} LAIV is not recommended for use in children and adolescents with the following conditions: severe asthma or recent wheeze, chronic disorders of the pulmonary or cardiovascular systems, patients on long-term aspirin therapy, patients with immunocompromising conditions, patients with a history of GBS, or pregnant individuals. Specific contraindications and precautions vary between jurisdictions.

Following nasal administration, children shed LAIV vaccine viruses for an average of 7–8 days (range 1–21 days). Transmission of the vaccine virus to non-immune persons appears to be rare and is of no public health significance.

Coadministration

IIVs do not appear to interfere with concomitantly administered vaccines of the routine childhood immunization programme, although febrile seizures may be more likely in infants. Additionally, IIVs do not appear to interfere with concomitantly administered current vaccines for COVID-19.⁸⁴ LAIV does not interfere with the immune response to measles, mumps and rubella (MMR) or varicella vaccines administered at the same visit.⁸⁵

Vaccins antigrippaux vivants atténués

Les vaccins antigrippaux vivants atténués sont généralement bien tolérés par les enfants et les adultes en bonne santé (bien que certaines études indiquent une faible efficacité de ces vaccins chez l'adulte). Les symptômes susceptibles de survenir comprennent une congestion ou un écoulement nasal légers et transitoires, des maux de gorge et une légère fièvre. Moins de 1% des personnes vaccinées développent une forte fièvre. Les vaccins antigrippaux vivants atténués ont également été étudiés chez les personnes souffrant de diverses affections chroniques, notamment l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive et la mucoviscidose. Ils ne semblent pas entraîner d'aggravation de ces affections, ni d'autres manifestations indésirables. Dans une étude menée au Bangladesh chez de jeunes enfants de plus de 2 ans ayant des antécédents de traitement ou d'hospitalisation pour cause d'asthme ou de respiration sifflante, aucune augmentation du risque de respiration sifflante n'a été observée après l'administration de vaccins antigrippaux vivants atténués par rapport à un placebo. Au Royaume-Uni, aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié en lien avec l'administration de vaccins antigrippaux vivants atténués à des enfants et des adolescents souffrant d'asthme et de pathologies à haut risque.⁸¹ Cependant, dans certains pays à revenu élevé,^{82,83} l'utilisation des vaccins antigrippaux vivants atténués n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents présentant les affections suivantes: asthme sévère ou problèmes récents de respiration sifflante, troubles chroniques du système pulmonaire ou cardiovasculaire, patients suivant un traitement de longue durée par l'aspirine, personnes immunodéprimées, sujets ayant des antécédents de SGB ou personnes enceintes. Les contre-indications et les précautions varient selon les pays.

Après l'administration par voie intranasale du vaccin antigrippal vivant atténué, les enfants excrètent les virus vaccinaux pendant 7-8 jours en moyenne (fourchette: 1-21 jours). La transmission du virus vaccinal à des personnes non immunisées semble rare et ne constitue pas un enjeu de santé publique.

Coadministration

Les vaccins antigrippaux inactivés ne semblent pas interférer avec les vaccins du programme de vaccination systématique de l'enfant lorsqu'ils sont administrés en même temps, bien que la probabilité de convulsions fébriles puisse être accrue chez les nourrissons. En outre, il ne semble pas y avoir d'interférence lors de la coadministration des vaccins antigrippaux inactivés avec les vaccins actuels contre la COVID-19.⁸⁴ Les vaccins antigrippaux vivants atténués ne perturbent pas la réponse immunitaire au vaccin anti-rougeoleux-antiourlien-antirubéoleux (ROR) ou au vaccin contre la varicelle lorsqu'ils sont administrés lors de la même visite.⁸⁵

⁸⁰ See No. 28, 2006, pp. 273–278.

⁸¹ Caspard H et al. Evaluation of the safety of live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children and adolescents with asthma and high-risk conditions: a population-based prospective cohort study conducted in England with the Clinical Practice Research Datalink. *BMJ open*. 2018;8(12):e023118.

⁸² Flu (influenza): get your flu shot. Government of Canada (<https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/flu-influenza/get-your-flu-shot.html>, accessed March 2022).

⁸³ Summary. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)—United States, 2021–22. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/summary/summary-recommendations.htm#recommend>, accessed March 2022).

⁸⁴ Interim guidance. Coadministration of seasonal inactivated influenza and COVID-19 vaccines. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-coadministration-influenza-vaccines, accessed January 2022).

⁸⁵ Nolan T et al. Safety and immunogenicity of concurrent administration of live attenuated influenza vaccine with measles-mumps-rubella and varicella vaccines to infants 12 to 15 months of age. *Pediatrics*.2008.121(3): 508–516.

⁸⁰ Voir N° 28, 2006, pp. 273–278.

⁸¹ Caspard H et al. Evaluation of the safety of live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children and adolescents with asthma and high-risk conditions: a population-based prospective cohort study conducted in England with the Clinical Practice Research Datalink. *BMJ open*. 2018;8(12):e023118.

⁸² Grippe (influenza): Faites-vous vacciner. Gouvernement du Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/grippe-influenza/faites-vous-vacciner.html>, consulté en mars 2022).

⁸³ Summary. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)—United States, 2021–22. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/summary/summary-recommendations.htm#recommend>, consulté en mars 2022).

⁸⁴ Interim guidance. Coadministration of seasonal inactivated influenza and COVID-19 vaccines. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2019 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-coadministration-influenza-vaccines, consulté en janvier 2022).

⁸⁵ Nolan T et al. Safety and immunogenicity of concurrent administration of live attenuated influenza vaccine with measles-mumps-rubella and varicella vaccines to infants 12 to 15 months of age. *Pediatrics*.2008.121(3): 508–516.

Cost-effectiveness of seasonal influenza vaccination

A substantial number of economic evaluations of influenza vaccine and vaccination programmes have been published over the past 20 years, including cost-benefit, cost-effectiveness and cost-utility analyses. They have mostly been conducted in high-income countries, with a smaller number in upper-middle income countries, such as Argentina, Brazil, China, Mexico, South Africa and Thailand.³

Reviews have found that influenza vaccine is either cost-saving or has an acceptable cost-effectiveness ratio.^{86, 87}

Influenza vaccination might be cost-effective for health workers and older adults from a societal and employer⁸⁸ perspective, especially for high-income countries. However, there is limited evidence from LMICs.⁸⁹ Influenza vaccination during pregnancy has been shown to be cost-effective.³

WHO position and recommendations

Influenza causes considerable mortality and morbidity worldwide and represents a public health problem with significant socioeconomic implications. Influenza prevention and control programmes have access to a comprehensive package of interventions, including vaccines, therapeutics and public health and social measures. Globally available vaccines for the control of seasonal influenza are safe and effective and have the potential to prevent significant morbidity and mortality.

The Global Influenza Strategy 2019–2030 highlights the importance of seasonal influenza vaccination in preventing and reducing morbidity and mortality due to influenza and in strengthening capacities for pandemic influenza preparedness and response.⁹⁰ The Immunization Agenda 2030 emphasizes that all people, including the elderly and the vulnerable, benefit from recommended immunizations, including seasonal influenza vaccines, throughout the life-course, and that those immunizations should be effectively integrated with other essential health services.⁹¹

WHO recommends that all countries should consider implementing seasonal influenza immunization programmes. Having a strong influenza programme in place has been shown to be beneficial for the response to an influenza pandemic. COVID-19 vaccination

Rapport coût-efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière

De nombreuses évaluations économiques du vaccin antigrippal et des programmes de vaccination contre la grippe ont été publiées au cours des 20 dernières années, notamment des analyses coût-avantages, coût-efficacité et coût-utilité. Ces évaluations ont principalement été menées dans des pays à revenu élevé, bien qu'un petit nombre d'entre elles aient été réalisées dans des pays à revenu intermédiaire de la tranche supérieure, comme l'Afrique du Sud, l'Argentine, le Brésil, la Chine, le Mexique et la Thaïlande.³

Les revues effectuées ont conclu que le vaccin antigrippal était soit doté d'un rapport coût-efficacité satisfaisant, soit générateur d'économies.^{86, 87}

La vaccination antigrippale des agents de santé et des personnes âgées peut être rentable sur le plan sociétal et du point de vue des employeurs,⁸⁸ en particulier dans les pays à revenu élevé. Toutefois, il existe peu de données probantes à ce sujet dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.⁸⁹ Il a été démontré que la vaccination antigrippale pendant la grossesse présente un bon rapport coût-efficacité.³

Position et recommandations de l'OMS

La grippe est responsable d'une mortalité et d'une morbidité considérables dans le monde entier et représente un problème de santé publique dont les répercussions socioéconomiques sont conséquentes. Les programmes disposent d'un ensemble complet d'interventions pour prévenir et combattre la grippe, notamment des vaccins, des traitements et des mesures sociales et de santé publique. Les vaccins disponibles à l'échelle mondiale pour lutter contre la grippe saisonnière sont sûrs et efficaces et ont la capacité de prévenir une morbidité et une mortalité importantes.

La Stratégie mondiale de lutte contre la grippe 2019-2030 souligne l'importance de la vaccination contre la grippe saisonnière pour prévenir et réduire la morbidité et la mortalité dues à la grippe et renforcer les capacités de préparation et de riposte en cas de grippe pandémique.⁹⁰ Le Programme pour la vaccination à l'horizon 2030 souligne que les vaccins recommandés, y compris ceux contre la grippe saisonnière, sont bénéfiques pour toutes les personnes, y compris les personnes âgées et vulnérables, tout au long de leur vie, et qu'il convient d'intégrer efficacement ces vaccinations dans les autres services de santé essentiels.⁹¹

L'OMS recommande à tous les pays d'envisager la mise en œuvre de programmes de vaccination contre la grippe saisonnière. Il a été démontré que l'existence d'un programme solide de lutte contre la grippe est un atout pour pouvoir riposter à une éventuelle pandémie de grippe. Les programmes de vaccination contre la

⁸⁶ Ott JJ et al. Influenza vaccines in low and middle income countries: a systematic review of economic evaluations. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(7):1500-11.

⁸⁷ Peasah SK et al. Cost-effectiveness of increased influenza vaccination uptake against readmissions of major adverse cardiac events in the US. *PLoS ONE.* 2019;14(4).

⁸⁸ Dawn C et al. A rapid evidence appraisal of influenza vaccination in health workers: an important policy in an area of imperfect evidence. *Vaccine: X.* 2019; 2:100036, ISSN 2590-1362.

⁸⁹ Dilokthornsakul P et al. Economic evaluation of seasonal influenza vaccination in elderly and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *SSRN* (<https://ssrn.com/abstract=3882519>).

⁹⁰ Global influenza strategy 2019–2030. Geneva: World Health Organization, 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184>, accessed March 2022).

⁹¹ Immunization agenda 2030. Geneva: World Health Organization (<https://www.immunizationagenda2030.org/>, accessed March 2022).

⁸⁶ Ott JJ et al. Influenza vaccines in low and middle income countries: a systematic review of economic evaluations. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(7):1500-11.

⁸⁷ Peasah SK et al. Cost-effectiveness of increased influenza vaccination uptake against readmissions of major adverse cardiac events in the US. *PLoS ONE.* 2019;14(4).

⁸⁸ Dawn C et al. A rapid evidence appraisal of influenza vaccination in health workers: an important policy in an area of imperfect evidence. *Vaccine: X.* 2019; 2:100036, ISSN 2590-1362.

⁸⁹ Dilokthornsakul P et al. Economic evaluation of seasonal influenza vaccination in elderly and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *SSRN* (<https://ssrn.com/abstract=3882519>).

⁹⁰ Global influenza strategy 2019-2030. Genève: Organisation mondiale de la Santé (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184>, consulté en mars 2022).

⁹¹ Immunization agenda 2030. Genève: Organisation mondiale de la Santé (<https://www.immunizationagenda2030.org/>, consulté en mars 2022).

programmes may be leveraged to deliver influenza vaccination to certain target groups, such as older adults.

While many countries may need to rely on regional data to assess the epidemiological situation, individual national decisions on the use of influenza vaccines should take into consideration national immunization coverage goals, capacity to deliver services and resource availability. Individual country decision-making is of particular importance in regard to the target groups for influenza vaccination.

Selection of target groups

Influenza vaccination aims primarily to protect high-risk groups against severe influenza-associated disease and death. That said, influenza causes considerable morbidity worldwide even beyond these risk groups. Further, vaccination of certain populations, such as health workers and children, may be beneficial for reasons beyond individual protection, for example, to safeguard health systems and reduce transmission.

For countries considering the initiation or expansion of programmes for seasonal influenza vaccination, WHO recommends that the following target groups should be considered for vaccination (not in order of priority): health workers, individuals with comorbidities and underlying conditions, older adults⁹² and pregnant women.⁹³ Depending on national disease goals, capacity and resources, epidemiology, national policies and priorities, and disease burden, countries may consider additional (sub)populations for vaccination, such as children.⁹³

Other groups to be considered for vaccination include people at high risk of severe influenza living in congregate-living settings, such as prisons, refugee camps and group homes.

Programmes should pay particular attention to vaccine equity by considering disadvantaged populations and indigenous populations with a high burden of disease.

Countries may prioritize these groups on the basis of the local context and programme feasibility.

Choice of vaccine

Where resources are limited, WHO recommends that countries should aim to achieve maximum population impact of seasonal influenza vaccines; this may be most equitably achieved using traditional, less expensive influenza vaccines (e.g. trivalent inactivated influenza vaccines) that are more widely available. Other vaccines (e.g. high-dose or adjuvanted influenza vaccines) have shown some benefit in certain groups, but their use may result in fewer available vaccines for other groups.

COVID-19 pourraient être mis à profit pour offrir une vaccination antigrippale à certains groupes cibles, comme les personnes âgées.

Bien que de nombreux pays doivent s'appuyer sur les données régionales pour évaluer la situation épidémiologique, les décisions nationales individuelles concernant l'utilisation des vaccins antigrippaux doivent tenir compte des objectifs nationaux de couverture vaccinale, de la capacité du pays à fournir les services requis et de la disponibilité de ressources nationales. Ce processus national individuel de prise de décision revêt une importance particulière lorsqu'il s'agit de désigner les groupes cibles de la vaccination antigrippale.

Sélection des groupes cibles

L'objectif principal de la vaccination antigrippale est de protéger les groupes à haut risque contre les formes sévères de la maladie et les décès associés. Cela dit, la grippe est responsable d'une morbidité considérable dans le monde entier, même en dehors de ces groupes. En outre, la vaccination de certaines populations, comme les agents de santé et les enfants, peut être bénéfique pour des raisons autres que la protection individuelle, par exemple pour préserver les systèmes de santé et réduire la transmission.

Pour les pays qui prévoient de lancer ou d'étendre des programmes de vaccination contre la grippe saisonnière, l'OMS recommande d'envisager la vaccination des groupes cibles suivants (sans ordre de priorité): les agents de santé, les personnes présentant des comorbidités et des affections sous-jacentes, les personnes âgées⁹² et les femmes enceintes.⁹³ En fonction de leurs objectifs de lutte contre la maladie et des capacités, des ressources, de l'épidémiologie, des politiques, des priorités et de la charge de morbidité au niveau national, les pays peuvent envisager de vacciner d'autres (sous-)populations, notamment les enfants.⁹³

Les autres groupes pour lesquels la vaccination devrait être envisagée comprennent les personnes à haut risque de grippe sévère qui vivent dans des structures collectives, comme les prisons, les camps de réfugiés et les foyers collectifs.

Les programmes doivent accorder une attention particulière à l'équité vaccinale en tenant compte des populations défavorisées et autochtones soumises à une forte charge de morbidité.

Les pays peuvent établir des priorités parmi ces groupes en fonction du contexte local et de la faisabilité programmatique.

Choix des vaccins

En situation de ressources limitées, l'OMS recommande aux pays de s'employer à maximiser l'impact dans la population de la vaccination contre la grippe saisonnière; le moyen le plus équitable d'atteindre cet objectif peut être d'utiliser des vaccins antigrippaux traditionnels (par exemple les vaccins antigrippaux trivalents inactivés) qui sont moins coûteux et plus largement disponibles. D'autres vaccins antigrippaux (comme les vaccins à forte dose ou adjuvés) peuvent présenter des avantages pour certains groupes, mais leur utilisation risque d'entraîner une moindre disponibilité des vaccins pour d'autres groupes.

⁹² The age at which people are considered "older" will vary by country depending on the epidemiological and demographic situation. Older adults include those living in long-term care facilities.

⁹³ Evidence to recommendation tables. Geneva: World Health Organization (https://cdn-auth-cms.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/influenza/influenza_sage_e2r_tables_annexes.pdf?sfvrsn=de903068_1/Influenza_SAGE_E2R_tables_annexes.pdf, accessed May 2022).

⁹² L'âge auquel les personnes sont considérées comme «âgées» varie d'un pays à l'autre, en fonction de la situation épidémiologique et démographique. Les personnes âgées comprennent celles qui vivent dans des établissements de soins de longue durée.

⁹³ Evidence to recommendation tables. Genève: Organisation mondiale de la Santé (https://cdn-auth-cms.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/influenza/influenza_sage_e2r_tables_annexes.pdf?sfvrsn=de903068_1/Influenza_SAGE_E2R_tables_annexes.pdf, consulté en mai 2022).

Product-specific considerations

Multiple vaccine products and formulations are effective and safe and are approved for use in specific populations. Efficacy and effectiveness vary by type of vaccine and the antigenic similarity of the vaccine and circulating strains.

LAIVs are currently not recommended for children under 2 years of age and adults, including older adults and those with comorbidities, because VE has not been consistently demonstrated in these age groups. Because LAIV is a live-virus vaccine and data on its administration to pregnant women and the associated maternal and fetal risks are limited, LAIV is also not recommended during pregnancy.

High-dose vaccines and adjuvanted vaccines may be used in older adults in settings where they are available and accessible and may provide greater protection.

Health workers

All of the currently available inactivated or recombinant seasonal influenza vaccines have demonstrated benefits over no vaccination and may therefore be considered for vaccination of health workers.

Individuals with comorbidities and underlying conditions

All of the currently available seasonal influenza vaccines authorized and appropriate for the person's age have demonstrated benefits over no vaccination and should therefore be considered for vaccination of these individuals.

Older adults

The available traditional influenza vaccines are less effective in older adults than in younger adults. Despite this, vaccination is one of the most effective public health tools currently available to protect older adults against influenza-related morbidity and mortality. Annual influenza vaccination is therefore recommended.

All of the currently available inactivated and recombinant seasonal influenza vaccines have demonstrated benefits over no vaccination and should therefore be considered for older adults.

High-dose, recombinant and adjuvanted vaccines have demonstrated a higher vaccine efficacy or effectiveness against symptomatic disease, with a slightly increased reactogenicity than standard inactivated vaccines in older adults, although there are some limitations in the data. Should these vaccines be available and affordable to countries, they should be recommended as long as their use does not jeopardize the ability to provide influenza vaccination to other target groups. The use of these products for older adults in congregate living settings may offer additional protection to this particularly vulnerable group.

Pregnant individuals

Influenza vaccines are safe and effective in preventing infection in pregnant individuals, complications during the pregnancy and influenza infection in the baby in its first few months of life. Any of the currently available

Considérations relatives aux différents produits

De nombreux produits vaccinaux, de différentes formulations, sont efficaces et sûrs et sont approuvés pour une utilisation dans des populations particulières. L'efficacité théorique et réelle de ces produits varie selon le type de vaccin et le degré de concordance antigénique entre les souches vaccinales et circulantes.

Les vaccins antigrippaux vivants atténués ne sont actuellement pas recommandés pour les enfants de moins de 2 ans et les adultes, y compris les personnes âgées et les sujets présentant des comorbidités, car l'efficacité de ces vaccins n'a pas été systématiquement démontrée dans ces tranches d'âge. Étant donné que les vaccins vivants atténués contiennent un virus vivant et que les données sur leur administration aux femmes enceintes et sur les risques maternels et fœtaux associés sont limitées, ils ne sont pas non plus recommandés pendant la grossesse.

Les vaccins à forte dose et adjuvants peuvent être administrés aux personnes âgées dans les pays où ils sont disponibles, accessibles et susceptibles d'offrir une meilleure protection.

Agents de santé

Tous les vaccins inactivés ou recombinants actuellement disponibles contre la grippe saisonnière présentent des avantages avérés par rapport à l'absence de vaccination et peuvent donc être envisagés pour la vaccination des agents de santé.

Sujets présentant des comorbidités et des affections sous-jacentes

Tous les vaccins contre la grippe saisonnière actuellement disponibles, autorisés et adaptés à l'âge de la personne à vacciner présentent des avantages avérés par rapport à l'absence de vaccination et doivent donc être envisagés pour la vaccination des sujets atteints de comorbidités ou d'affections sous-jacentes.

Personnes âgées

Les vaccins antigrippaux traditionnels disponibles sont moins efficaces chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes. Néanmoins, la vaccination est l'une des mesures de santé publique les plus efficaces dont on dispose actuellement pour protéger les personnes âgées contre la morbidité et la mortalité liées à la grippe. Une vaccination antigrippale annuelle est donc recommandée.

Tous les vaccins inactivés ou recombinants actuellement disponibles contre la grippe saisonnière présentent des avantages avérés par rapport à l'absence de vaccination et doivent donc être envisagés pour la vaccination des personnes âgées.

Il a été démontré que les vaccins à forte dose, recombinants et adjuvants ont une efficacité vaccinale théorique et réelle plus élevée contre la grippe symptomatique, avec une réactogénicité légèrement supérieure à celle des vaccins inactivés standard chez les personnes âgées, bien que les données disponibles présentent certaines lacunes. Si ces vaccins sont disponibles et financièrement accessibles pour les pays, ils doivent être recommandés à condition que leur utilisation ne compromette pas la capacité d'offrir une vaccination antigrippale à d'autres groupes cibles. L'utilisation de ces produits chez les personnes âgées vivant en collectivité pourrait conférer une protection supplémentaire à ce groupe particulièrement vulnérable.

Personnes enceintes

Les vaccins antigrippaux sont sans danger et efficaces pour prévenir l'infection chez les personnes enceintes, les complications pendant la grossesse et l'infection grippale du nourrisson au cours de ses premiers mois de vie. Tous les vaccins inactivés

inactivated or recombinant seasonal influenza vaccines authorized as age-appropriate may be used, since there are demonstrated benefits over no vaccination.

Vaccination may be administered at any stage of pregnancy, preferably prior to the start of the influenza season. The risk of influenza infection to the mother, and thus to the fetus, is higher than that associated with the inactivated influenza vaccine, which has a well-established safety record.

Children

Influenza vaccines are safe and effective in children from 6 months of age. Children below 6 months of age can be protected through maternal immunization during pregnancy. Children may be given an IIV (from 6 months old) or an LAIV (from 2 years old) that is authorized for this age group. There are demonstrated benefits over no vaccination in the current season.

Administration and dosing

WHO recommends annual seasonal influenza vaccination prior to the beginning of the influenza season. For countries in tropical and subtropical areas that experience multiple peaks of influenza activity or year-round influenza activity, WHO recommends that the seasonal influenza vaccine be given prior to the start of the primary period of increased influenza activity. The vaccination period should be determined taking into account both the viral circulation and expected disease peak. Local surveillance information should be used to assess seasonality patterns at national and subnational levels and to inform evidence-based decisions on the timing of seasonal influenza vaccination programmes, using the most recent WHO influenza virus vaccine recommendations, independent of the hemisphere in which the country is situated.

Apart from LAIV, which is given as a nasal spray, seasonal influenza vaccines are injectable. Children aged 6 months to 8 years who have never been vaccinated previously should receive 2 doses at least 4 weeks apart. Those who have previously been vaccinated at least once should subsequently receive 1 annual dose, as should children and adolescents aged 9 years or over and healthy adults.

Contraindications

Administration of seasonal influenza vaccine is contraindicated in people who have had a severe allergic reaction (e.g. anaphylaxis) after a previous dose or to a vaccine component. People with known egg allergies may be given egg-based influenza vaccine provided they are observed for at least 15 minutes afterwards in a setting where appropriate medical care is available.

Use of LAIV is contraindicated in children with an acute episode of asthma at the time of vaccination and in children with severe asthma or with advanced immunodeficiency; these children should be given an inactivated vaccine.

ou recombinants actuellement disponibles et autorisés contre la grippe saisonnière, tant qu'ils répondent aux exigences relatives à l'âge de la personne à vacciner, peuvent être utilisés, car ils présentent des avantages avérés par rapport à l'absence de vaccination.

La vaccination peut être administrée à n'importe quel stade de la grossesse, de préférence avant le début de la saison grippale. Les risques résultant d'une infection grippale pour la mère, et donc pour le fœtus, sont plus élevés que ceux associés au vaccin antigrippal inactivé, dont l'innocuité est bien établie.

Enfants

Les vaccins antigrippaux sont efficaces et sans danger chez les enfants dès l'âge de 6 mois. Les enfants de moins de 6 mois peuvent être protégés par le vaccin administré à la mère pendant la grossesse. Les enfants peuvent recevoir un vaccin inactivé (à partir de 6 mois) ou un vaccin vivant atténué (à partir de 2 ans) homologué pour cette tranche d'âge. La vaccination pour la saison en cours présente des avantages avérés par rapport à l'absence de vaccination.

Administration et schéma vaccinal

L'OMS recommande une vaccination annuelle contre la grippe saisonnière avant le début de la saison grippale. Dans les pays des régions tropicales et subtropicales où l'activité grippale enregistre plusieurs pics ou persiste tout au long de l'année, l'OMS recommande que le vaccin contre la grippe saisonnière soit administré avant le début de la première période de forte activité grippale. La période de vaccination doit être déterminée en tenant compte à la fois de la circulation virale et du pic escompté de l'activité grippale. Il convient d'utiliser les données de surveillance locales pour évaluer les tendances saisonnières aux niveaux national et infranational et décider, sur la base de données probantes, du moment opportun pour procéder à la vaccination contre la grippe saisonnière, en s'appuyant sur les recommandations les plus récentes de l'OMS concernant la vaccination antigrippale, indépendamment de l'hémisphère dans lequel le pays est situé.

À l'exception des vaccins vivants atténués, qui sont administrés sous forme de spray nasal, les vaccins contre la grippe saisonnière sont injectables. Les enfants âgés de 6 mois à 8 ans n'ayant jamais été vaccinés devront recevoir 2 doses, espacées d'au moins 4 semaines. Ceux qui ont déjà été vaccinés au moins une fois devront ensuite recevoir une dose annuelle, tout comme les enfants et les adolescents âgés de 9 ans ou plus et les adultes en bonne santé.

Contre-indications

L'administration du vaccin contre la grippe saisonnière est contre-indiquée chez les personnes qui ont eu une réaction allergique sévère (réaction anaphylactique, par exemple) à une dose précédente du vaccin ou à l'un de ses composants. Les personnes présentant une allergie connue aux œufs peuvent recevoir un vaccin antigrippal produit sur œufs à condition qu'elles restent sous observation pendant au moins 15 minutes après la vaccination dans un environnement où des soins appropriés sont disponibles.

L'administration d'un vaccin antigrippal vivant atténué est contre-indiquée chez les enfants présentant un épisode d'asthme aigu au moment de la vaccination et chez les enfants souffrant d'asthme sévère ou d'immunodéficience avancée; ces enfants doivent recevoir un vaccin inactivé.

General recommendation on TIV vs QIV

QIVs, which contain both influenza B virus lineages, are becoming increasingly available. Thus, national influenza vaccination recommendations should not be limited to TIV. In influenza seasons with a high circulation of influenza B, QIVs may provide greater protection than TIVs. However, this depends on the match between the influenza B lineage in the TIV and the circulating B viruses, as well as the level of cross-strain protection between influenza B lineages. Countries should establish context-specific decision-making processes that consider national disease, economic burden data and availability of different products in order to determine whether the potential health gains outweigh the costs of switching from TIV to QIV.

Coadministration

Despite the lack of comprehensive data on the immunogenicity, effectiveness and safety of all possible combinations of influenza vaccine products with other routine vaccines, coadministration for programme reasons is acceptable.

WHO considers that coadministration of a seasonal IIV and any dose of a COVID-19 vaccine is acceptable and may increase programme efficiency, given that the known risk of serious illness for adults infected with influenza virus or SARS-CoV-2 is substantial.

All live vaccines (MMR, varicella, yellow fever and oral typhoid) may be given with seasonal IIV at the same visit, if indicated.

WHO recommends using the contralateral limb for injection, when 2 vaccines are administered during the same visit.

Surveillance

WHO recommends that countries establish influenza surveillance platforms. These are critical for monitoring and communicating the impact of introducing seasonal influenza vaccination. Influenza surveillance systems should incorporate other respiratory viruses, such as SARS-CoV-2 and respiratory syncytial virus (RSV), to inform respiratory disease prevention and control efforts. Disease and economic burden studies and studies of the impact of vaccination on the risk groups, particularly in low- and middle-income countries, should be pursued. Countries should further consider monitoring vaccine coverage rates and seasonal vaccine effectiveness.

Research priorities

Additional research should be conducted in the following areas.

Vaccine development and manufacturing

- Development of improved, novel and universal influenza vaccines with increased breadth and

Recommandations générales sur le choix entre vaccins trivalents ou quadrivalents

Les vaccins antigrippaux quadrivalents, qui contiennent les deux lignées de virus grippaux B, sont de plus en plus disponibles. Ainsi, les recommandations nationales sur la vaccination antigrippale ne doivent pas se limiter aux vaccins trivalents. Lors des saisons grippales caractérisées par une forte circulation de virus B, les vaccins quadrivalents peuvent offrir une meilleure protection que les vaccins trivalents. Cela dépend toutefois du degré de correspondance entre la lignée B contenue dans le vaccin trivalent et les virus B circulants, ainsi que du niveau de protection croisée inter-souches entre les lignées de la grippe B. Il convient que les pays adoptent un processus décisionnel adapté au contexte, qui tienne compte des caractéristiques de la grippe au niveau national, des données sur le fardeau économique de la maladie et de la disponibilité des différents produits, afin de déterminer si les bénéfices sanitaires potentiels qu'offre la transition des vaccins trivalents aux vaccins quadrivalents l'emportent sur les coûts.

Coadministration

Bien qu'on ne dispose pas de données exhaustives sur l'immunogénicité, l'efficacité et l'innocuité de toutes les associations possibles des produits vaccinaux contre la grippe avec d'autres vaccins du programme de vaccination systématique, il est acceptable de procéder à une coadministration pour des raisons programmatiques.

L'OMS considère que la coadministration d'un virus inactivé contre la grippe saisonnière avec n'importe quelle dose d'un vaccin anti-COVID-19 est acceptable et est susceptible d'accroître l'efficacité des programmes, étant donné que les adultes infectés par le virus de la grippe ou par le SARS-CoV-2 sont exposés à un risque substantiel connu de maladie grave.

Tous les vaccins vivants (ROR, varicelle, fièvre jaune et vaccin antityphoïdique oral) peuvent être administrés avec un vaccin inactivé contre la grippe saisonnière lors d'une même visite, si cela est indiqué.

L'OMS recommande de procéder à l'injection dans le membre controlatéral lorsque 2 vaccins sont administrés au cours de la même visite.

Surveillance

L'OMS recommande aux pays de se doter de plateformes de surveillance de la grippe. Ces dernières sont essentielles pour suivre et faire connaître l'impact de l'introduction de la vaccination contre la grippe saisonnière. Les systèmes de surveillance de la grippe devraient intégrer d'autres virus respiratoires, tels que le SARS-CoV-2 et le virus respiratoire syncytial (VRS), afin d'orienter les efforts de prévention et de lutte contre les maladies respiratoires. Il convient de poursuivre les études sur la charge de morbidité et la charge économique de la grippe, ainsi que les études sur l'impact de la vaccination parmi les groupes à risque, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Les pays devraient en outre envisager d'assurer un suivi de la couverture vaccinale et de l'efficacité des vaccins saisonniers.

Priorités pour la recherche

Il est recommandé de mener des travaux de recherche supplémentaires dans les domaines suivants.

Mise au point et fabrication des vaccins

- Mise au point de vaccins antigrippaux universels, nouveaux et améliorés offrant une protection plus étendue et plus

longer duration of protection, greater effectiveness against severe disease, decreased time from strain selection to production if annual vaccination is required and well defined correlates of protection.

- Research and development by existing influenza vaccine manufacturers in low- and middle-income countries, including transitioning to enhanced and next-generation influenza vaccine technologies.
- Studies of vaccination platforms or presentations that allow easier manufacturing and lower costs in low-resource settings.

Immunological evidence

- Research on how different vaccines administered in the first years of life affect immune imprinting⁹⁴ and future susceptibility to influenza, especially severe disease.

Vaccine efficacy and effectiveness among target groups

- Influenza vaccine efficacy and effectiveness studies among WHO-recommended target groups and against severe endpoints, such as hospitalization, especially in low- and middle-income countries. These studies should cover several years and include multiple vaccine types (e.g. adjuvanted, high-dose), different platforms (e.g. cell-based, recombinant, live attenuated) and different formulations (i.e. trivalent and quadrivalent).
- Studies of the effectiveness and impact of vaccination of children on disease burden, prevention of influenza transmission and incidence of influenza-related complications, such as otitis media or community-acquired pneumonia, including in low- and middle-income countries

Vaccine impact models

- Studies of the impact and cost-effectiveness of influenza vaccine among WHO-recommended target groups, especially in low- and middle-income countries.

Implementation research

- Studies on barriers, challenges and opportunities for developing and implementing national influenza vaccination policies.
- Studies to understand the drivers of influenza vaccine hesitancy, acceptance, demand and uptake, including among WHO recommended target groups and in low- and middle-income countries.
- Studies on influenza seasonality in tropical areas, to allow prioritization of strategies for influenza prevention and control. ■

durable, une meilleure efficacité contre les formes sévères de la maladie, une réduction du délai entre la sélection de la souche et la production si une vaccination annuelle est nécessaire, et des corrélats de protection bien définis.

- Travaux de recherche-développement par les fabricants actuels de vaccins antigrippaux dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, notamment pour favoriser la transition vers des technologies vaccinales améliorées et de nouvelle génération.
- Études sur les plateformes ou présentations vaccinales permettant de faciliter la fabrication et de réduire les coûts dans les pays aux ressources limitées.

Données immunologiques

- Recherche sur l'effet qu'ont les différents vaccins administrés au cours des premières années de la vie sur l'empreinte immunitaire⁹⁴ et la sensibilité future à la grippe, en particulier aux formes sévères de la maladie.

Efficacité théorique et réelle des vaccins dans les groupes cibles

- Études sur l'efficacité théorique et réelle des vaccins antigrippaux parmi les groupes cibles recommandés par l'OMS et avec des critères d'évaluation applicables à la grippe sévère, comme l'hospitalisation, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Ces études devront porter sur plusieurs années et inclure plusieurs types de vaccins (par exemple, adjuvés, à forte dose), différentes plateformes (par exemple, vaccins fabriqués en culture cellulaire, recombinants, vivants atténués) et différentes formulations (trivalent et quadrivalent).
- Études sur l'efficacité et l'impact de la vaccination des enfants sur la charge de morbidité, la prévention de la transmission de la grippe et l'incidence des complications liées à la grippe, telles que l'otite moyenne ou la pneumonie acquise dans la communauté, notamment dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Modélisation de l'impact des vaccins

- Études sur l'impact et le rapport coût-efficacité du vaccin antigrippal chez les groupes cibles recommandés par l'OMS, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Recherche sur la mise en œuvre

- Études sur les obstacles, les défis et les opportunités rencontrés dans l'élaboration et la mise en œuvre de politiques nationales de vaccination contre la grippe.
- Études visant à comprendre les facteurs influant sur la réticence vaccinale et sur l'acceptation, la demande et l'adoption des vaccins antigrippaux, y compris parmi les groupes cibles recommandés par l'OMS et dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.
- Études sur la saisonnalité de la grippe dans les régions tropicales, pour permettre l'établissement de priorités dans les stratégies de prévention et de lutte contre la grippe. ■

⁹⁴ Gostic KM et al. Childhood immune imprinting to influenza A shapes birth year-specific risk during seasonal H1N1 and H3N2 epidemics. *PLOS Pathogens*. 2019;15:e1008109.

⁹⁴ Gostic KM et al. Childhood immune imprinting to influenza A shapes birth year-specific risk during seasonal H1N1 and H3N2 epidemics. *PLOS Pathogens*. 2019;15:e1008109.