



Résumé de l'examen de la littérature du Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI) sur l'efficacité comparative des vaccins antigrippaux inactivés sous-unitaires et à virions fragmentés chez les personnes âgées

I Gemmill^{1,2}, K Young³ au nom du Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI)*

Résumé

Contexte : Les vaccins antigrippaux inactivés (VAI) sous-unitaires et à virions fragmentés sont deux types de vaccins antigrippaux saisonniers couramment utilisés au Canada. L'efficacité comparée de ces deux formulations est particulièrement appropriée pour les personnes âgées chez qui l'efficacité du vaccin antigrippal est réduite et la grippe plus grave que chez les personnes plus jeunes.

Objectif : Comparer l'efficacité et l'immunogénicité du VAI sous-unitaire sans adjuvant à dose normale avec le VAI à virions fragmentés sans adjuvant à dose normale chez les personnes de 65 ans et plus.

Méthodologie : Un protocole écrit *a priori* a été élaboré en se fondant sur une méthode d'examen rapide des études publiées depuis 2007 dans EMBASE, MEDLINE et les bases de données ClinicalTrials.gov en fonction des termes précisés dans l'objectif. En raison de la faible quantité de données recueillies, une liste bibliographique manuelle a été constituée, la date limite de publication a été supprimée, trois autres bases de données (registre central d'essais cliniques comparatifs de la Collaboration Cochrane, Scopus et Web of Science) ont été consultées et des études portant sur les adultes de 60 ans et plus ont été ajoutées. Les données des études ajoutées ont été extraites et saisies dans des tableaux de données probantes et une évaluation de leur qualité a été effectuée. Les résultats ont été synthétisés sous forme descriptive.

Résultats : Huit études admissibles ont été répertoriées. Dans les trois études qui ont abordé l'efficacité des VAI sous-unitaires et à virions fragmentés, on n'a observé aucune différence statistiquement significative dans l'efficacité du vaccin chez les adultes de 65 ans et plus contre une infection confirmée par un laboratoire par toute souche de virus grippal ou contre une infection confirmée par un laboratoire par le virus de la grippe A(H1N1), A(H3N2) ou B, plus précisément. Dans les cinq études qui ont abordé l'immunogénicité, les résultats observés n'étaient pas concordants et la qualité globale des données probantes sur l'immunogénicité était médiocre.

Conclusion : Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a conclu que les données probantes sont insuffisantes pour déterminer des différences significatives dans l'efficacité ou dans l'immunogénicité des VAI sous-unitaires et à virions fragmentés sans adjuvant à dose normale chez les personnes de 65 ans et plus (données probantes de catégorie I).

Citation proposée : Gemmill I, Young K au nom du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).

Résumé de l'examen de la littérature du Comité consultatif national sur l'immunisation sur l'efficacité comparative des vaccins antigrippaux inactivés sous-unitaires et à virions fragmentés chez les personnes âgées. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2018;44(6):145-9. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v44i06a02f>

Mots-clés : Comité consultatif national de l'immunisation, vaccin grippal, vaccin sous-unitaire, vaccin à virions fragmentés

Affiliations

¹ Président du Groupe de travail sur l'influenza du CCNI, Kingston (Ontario)

² Service de santé publique de Kingston, Frontenac et Lennox et Addington, Kingston (Ontario)

³ Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)

*Correspondance : phac.naci-ccni.aspc@canada.ca



Introduction

Diverses technologies sont actuellement utilisées dans la formulation des vaccins grippaux. Les vaccins antigrippaux inactivés (VAI) à virions fragmentés et sous-unitaires, composés tous deux de particules virales rompues, comptent parmi les premières technologies élaborées à la suite des premiers vaccins à virus entier inactivés élaborés dans les années 1940 (1). Les vaccins à virions fragmentés contiennent des virus entiers inactivés, qui ont été fragmentés au moyen d'un détergent, d'un éther ou de ces deux substances, alors que les vaccins sous-unitaires sont constitués d'hémagglutinine (HA) et de neuraminidase.

De nouvelles technologies et formulations pour les vaccins antigrippaux ont depuis été introduites parmi lesquelles des doses supérieures d'antigène ou une combinaison d'antigène et d'adjuvants. Toutefois, les VAI sous-unitaires et à virions fragmentés à dose normale sont encore les vaccins antigrippaux saisonniers les plus souvent utilisés, ces vaccins ayant un profil d'innocuité bien établi et étant moins chers que les nouvelles formulations. Les VAI sous-unitaires et à virions fragmentés à dose normale sont offerts en grand nombre au Canada comme vaccins antigrippaux saisonniers (2).

Le CCNI n'a pas encore procédé à une évaluation critique des données probantes sur l'efficacité comparée et l'immunogénicité des VAI sous-unitaires par rapport aux VAI à virions fragmentés dans toutes les tranches d'âge. Si l'un des types de vaccins s'avérait plus efficace, il serait important de le savoir, en particulier pour les Canadiens âgés de 65 ans et plus qui sont le plus à risque d'hospitalisations (3) et de décès (4) liés à la grippe. Les personnes âgées peuvent aussi voir l'efficacité de leur vaccin diminuer contre l'infection grippale par rapport aux tranches d'âge plus jeunes (5).

La présente revue de la littérature a pour objet de comparer l'efficacité et l'immunogénicité du VAI sous-unitaire sans adjuvant à dose normale par rapport au VAI à virions fragmentés sans adjuvant à dose normale chez les personnes de 65 ans et plus. Un rapport complet est accessible en ligne (6).

Méthodologie

Une méthode d'examen rapide a été utilisée en se fondant sur les méthodes élaborées par Tricco *et al.* (7). La question de recherche abordée dans la présente revue est celle-ci : l'efficacité et/ou l'immunogénicité des VAI diffèrent-elles selon qu'il s'agit de VAI sous-unitaires sans adjuvant à dose normale ou de VAI à virions fragmentés sans adjuvant à dose normale chez les personnes de 65 ans et plus?

Stratégie de recherche *a priori*

Une stratégie de recherche a été élaborée en collaboration avec un bibliothécaire de référence fédéral en fonction de termes de recherche sur le vaccin antigrippal sous-unitaire, le vaccin antigrippal à virions fragmentés, l'efficacité du vaccin antigrippal et l'immunogénicité. La recherche a été limitée aux études publiées en anglais ou en français dans les bases de données EMBASE, MEDLINE et ClinicalTrials.gov depuis 2007.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les études sélectionnées devaient satisfaire aux critères suivants :

- l'étude comparait directement ou indirectement l'efficacité ou l'immunogénicité d'un VAI sous-unitaire sans adjuvant à dose normale avec un VAI à virions fragmentés sans adjuvant à dose normale;
- la population de l'étude se trouvait dans la tranche d'âge visée (65 ans et plus).

Les études ignorées devaient satisfaire à l'un ou à plusieurs des critères suivants :

- l'étude n'abordait pas l'efficacité ou l'immunogénicité des deux vaccins visés;
- l'étude était publiée dans une langue autre que le français ou l'anglais;
- l'étude était réalisée sur des organismes vivants non humains ou encore *in vivo* ou *in vitro*;
- l'article se présentait sous forme éditoriale, d'opinion ou de reportage;
- l'étude ne présentait que des renseignements obtenus de source indirecte.

L'évaluation préalable et l'admissibilité des données ont été effectuées par un seul et même examinateur.

Extraction de données, synthèse et évaluation de la qualité

Les données des études incluses ont été extraites et saisies dans des tableaux de données probantes définis *a priori*. La qualité (validité interne) des études incluses a été évaluée au moyen de critères énoncés par Harris *et al.* (8). L'extraction des données et l'évaluation de leur qualité ont été réalisées par un premier examinateur, puis vérifiées par un deuxième examinateur. Les résultats des études incluses ont été synthétisés sous forme descriptive.

Modifications *post-hoc*

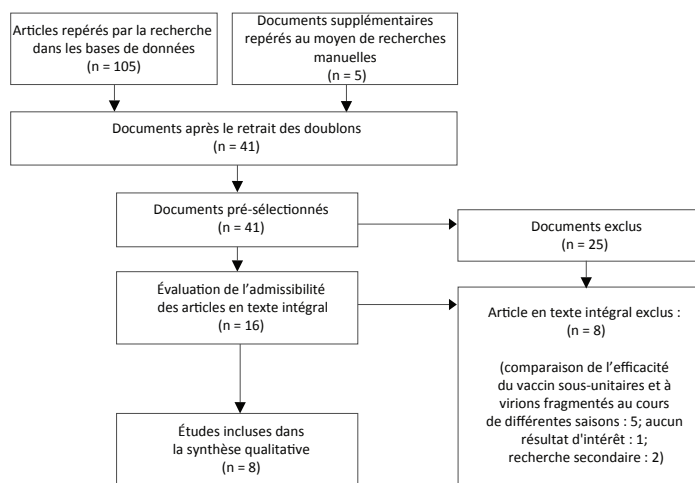
En raison de la faible quantité d'articles recueillis à l'origine à partir des bases de données, les critères de recherche ont été modifiés. La date limite de publication a été supprimée, trois autres bases de données ont été ajoutées (registre central d'essais cliniques comparatifs de la Collaboration Cochrane, Scopus et Web of Science) et, puisqu'un certain nombre d'études ciblaient les personnes âgées de 60 ans et plus tout en étant par ailleurs admissibles, les critères d'admissibilité ont été modifiés pour inclure les adultes de 60 ans et plus.

Résultats

La recherche initiale dans les bases de données a permis de recueillir 30 articles, mais seules trois études répondaient aux critères d'inclusion. Une fois les modifications *ad hoc* apportées, 41 études uniques ont été répertoriées dans la littérature et huit ont satisfait les critères d'inclusion révisés (voir **figure 1**). Trois des études répertoriées abordaient l'efficacité du vaccin antigrippal et cinq, l'immunogénicité. Aucune des études répertoriées ne comparait les formulations de VAI sous-unitaire ou à virions fragmentés quant à leur caractère trivalent ou quadrivalent. Les caractéristiques des études incluses sont indiquées dans le **tableau 1** ci-dessous.



Figure 1 : Organigramme de l'efficacité et de l'immunogénicité comparées de vaccins antigrippaux inactivés sous-unitaires et à virions fragmentés chez les personnes âgées : octobre 2017^a



^a Recherche initiale réalisée le 13 octobre 2017, puis reprise avec modifications le 16 octobre 2017

Efficacité des vaccins

Trois des études incluses ont abordé l'efficacité du vaccin antigrippal des VAI sous-unitaires et à virions fragmentés sans adjuvant à dose normale (11,13,15) alors qu'une seule a fourni une estimation directe de la différence dans l'efficacité du vaccin antigrippal entre les deux types de vaccins antigrippaux (15). Les trois études ont eu recours à l'approche du test négatif et de cas-témoins et toutes les trois ont reçu une cote « assez bonne » en fonction des critères énoncés par Harris *et al.* (8). Aucune d'elles n'a fait état d'une différence significative dans l'efficacité du vaccin antigrippal entre les VAI sous-unitaires et les VAI à virions fragmentés contre toute souche de virus grippal confirmée par un laboratoire (11,15), contre la grippe A(H1N1), A(H3N2) ou B (11,15), plus précisément, ou contre l'hospitalisation attribuable à la grippe (13).

Immunogénicité

Cinq études répertoriées abordaient l'immunogénicité des vaccins antigrippaux sous-unitaires et à virions fragmentés

Tableau 1 : Caractéristiques des études sélectionnées

Étude	Endroit	Saison	Plan	Population	Résultat
Camilloni, 2016 (9)	Italie	1988-1989 à 2014-2015	Cohorte	60 ans et plus	Immunogénicité
Del Giudice, 2006 (10)	Non indiqué	2003-2004	Non indiqué	60 ans et plus	Immunogénicité
Kissling, 2014 (11)	Sept pays européens	2012-2013	Test négatif et cas-témoins	60 ans et plus	Efficacité du vaccin
Morales, 2003 (12)	Colombie	1999-2000	ECR	60 ans et plus	Immunogénicité
Rondy, 2017 (13)	11 pays européens	2015-2016	Test négatif et cas-témoins	65 ans et plus	Efficacité du vaccin
Skowronski, 2012 (14)	Canada	2011-2012	ECR	65 ans et plus	Immunogénicité
Talbot, 2015 (15)	États-Unis	2008-2009, 2010-2011 et 2011-2012	Test négatif et cas-témoins	50 ans et plus (sous-population : 65 ans et plus)	Efficacité du vaccin
Zeil, 1991 (16)	Italie	1989-1990	ECC	60 ans et plus	Immunogénicité

Abréviations : ECC, essai clinique comparatif; ECR, essai contrôlé randomisé

trivalents (9,10,12,14,16). Parmi elles, deux seulement ont abordé une comparaison directe entre les deux types de vaccins (9,16). Trois des cinq études pouvaient être évaluées selon les critères de Harris *et al.* (9,12,16) dont l'une a obtenu une cote « assez bonne » (12) et deux, une cote « médiocre » (9,16). Les deux autres études n'ont pas abordé leur méthodologie de manière suffisamment détaillée pour en évaluer la qualité (10,14). Les résultats sur le plan de l'immunogénicité telle qu'évaluée par les études répertoriées comprenaient le facteur d'augmentation de la moyenne géométrique des titres d'anticorps anti-HA (c.-à-d. le rapport des titres moyens géométriques avant et après l'immunisation), le taux de séroprotection (c.-à-d. la proportion de participants présentant des titres HA d'au moins 40 après l'immunisation) et le taux de séroconversion (c.-à-d. la proportion de participants présentant au moins une multiplication par quatre des titres HA après l'immunisation, ces titres passant de moins de 10 avant l'immunisation à au moins 40 après celle-ci, ou dans les deux cas). Quatre études ont évalué la protection contre les souches du virus grippal contenues dans les vaccins. Deux d'entre elles ont abordé une comparaison directe entre les mesures l'immunogénicité (9,16) alors que deux autres ont abordé une comparaison indirecte à cet égard (10,12). Dans l'ensemble, les études n'ont montré aucune différence significative dans le facteur d'augmentation de la moyenne géométrique, le taux de séroprotection ou le taux de séroconversion entre les VAI à virions fragmentés et les VAI sous-unitaires contre la grippe A(H1N1), A(H3N2) ou B. De plus, deux études ont évalué indirectement la protection croisée contre les souches de la variante de la grippe (10,14). Aucune de ces études n'a établi une différence significative dans le facteur d'augmentation de la moyenne géométrique, le taux de séroprotection ou le taux de séroconversion entre les VAI à virions fragmentés et les VAI sous-unitaires.

Discussion

La qualité globale des données probantes sur l'efficacité du vaccin antigrippal était assez bonne alors qu'une étude fournissait une estimation directe de l'efficacité du vaccin antigrippal et que deux études fournissaient une estimation indirecte de l'efficacité du vaccin antigrippal. Les estimations de l'efficacité du vaccin antigrippal des VAI à virions fragmentés et des VAI sous-unitaires affichaient toutes des intervalles de confiance se chevauchant largement. Toutefois, sans une comparaison directe, il s'avère difficile de tirer des conclusions



sur une comparaison de l'efficacité du vaccin antigrippal pour les deux types de vaccins. Les auteurs de l'une des études rapportent également qu'il existe probablement d'importantes différences entre les sites d'étude qui n'étaient pas pris en compte et que toute comparaison entre l'efficacité du vaccin antigrippal des VAI sous-unitaires et des VAI à virions fragmentés doit être interprétée avec prudence (13).

Les résultats des études qui abordaient l'immunogénicité n'étaient pas concordants et la qualité globale des données probantes sur l'immunogénicité était médiocre. Toutes les études soulevaient au moins une préoccupation importante, la plus courante étant la comparabilité entre les groupes de l'intervention. Deux études ne fournissaient pas suffisamment de renseignements pour en évaluer la qualité (10,14). De plus, toutes les études ont évalué l'immunogénicité au moyen d'épreuves d'inhibition de l'HA. Ces épreuves évaluent les anticorps par opposition à la réponse à médiation cellulaire, mais cette réponse s'est révélée être une corrélation de protection plus solide chez les adultes plus âgés (17). En outre, la quantité d'antigène d'HA dans les VAI sous-unitaires et les VAI à virions fragmentés sans adjuvant à dose normale est normalisée. Ainsi, les titres d'anticorps anti-HA ne constituent pas nécessairement une mesure appropriée de l'immunogénicité en réponse à la question de recherche.

Limitations

En raison de la faible quantité d'articles recueillis lors de la recherche initiale dans les bases de données, des modifications au protocole *post-hoc* ont été apportées afin d'assurer une meilleure concordance avec l'examen systématique traditionnel plutôt qu'avec le protocole d'examen rapide initial. Toutefois, la sélection des articles était toujours effectuée par un seul et même examinateur. Une étude menée par Edwards *et al.* révèle qu'une sélection effectuée par un seul examinateur omet environ 8 % des études admissibles par rapport à une sélection effectuée par deux examinateurs (18). Par conséquent, certaines études peuvent être exclues à tort. Les répercussions de cette façon de faire sur les résultats fondés sur un examen rapide ne sont toujours pas claires. En outre, il est possible que la stratégie de recherche dans les bases de données omette certaines études qui abordent l'efficacité du vaccin antigrippal ou l'immunogénicité par type de vaccins dans les sous-analyses ou dans l'analyse secondaire. Toutefois, les listes bibliographiques manuelles permettraient de réduire le nombre d'articles de ce type pouvant être exclus par les critères de recherche. Une autre limite importante de cette étude se rapporte au fait que la plupart des études incluses définissent les adultes âgés comme des participants âgés de 60 ans et plus. L'inclusion des adultes de 60 à 64 ans peut accentuer le biais quant à l'efficacité sanitaire du vaccin puisque les adultes de cette tranche d'âge sont généralement en meilleure santé que ceux de 65 ans et plus. Par conséquent, les estimations fournies dans ces études doivent être interprétées avec prudence, en particulier dans le contexte canadien où les personnes âgées sont généralement définies comme des adultes de 65 ans et plus.

Conclusion

Le CCNI conclut que les données probantes sont insuffisantes pour déterminer des différences significatives dans l'efficacité ou dans l'immunogénicité des VAI sous-unitaires et à virions fragmentés sans adjuvant à dose normale chez les personnes de

65 ans et plus (données probantes de catégorie I). Les données probantes ne sont pas concordantes et sont de qualité ou en nombre insuffisants pour formuler des recommandations précises sur l'utilisation sélective des VAI sous-unitaires et à virions fragmentés sans adjuvant à dose normale chez les personnes âgées.

Déclaration des auteurs

I. G. – Rédaction – ébauche originale, rédaction – rédaction et révision

K. Y. – Rédaction – ébauche initiale, rédaction – rédaction et révision

La revue de la littérature du CCNI sur l'efficacité comparée et sur l'immunogénicité des vaccins antigrippaux inactivés sous-unitaires et à virions fragmentés chez les personnes de 65 ans et plus a été élaborée par K. Young, L. Zhao, R. Stirling et M. K. Doll, puis approuvée par le CCNI.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Remerciements

Membres du Groupe de travail sur l'influenza : I. Gemmill (président), C. Bancej, L. Cochrane, N. Dayneka, L. Grohskopf, G. Jayaraman, D. Kumar, J. Langley, M. Lavoie, J. McElhaney, A. McGeer, D. Moore, B. Warshawsky et J. Xiong

Membres du CCNI : C. Quach (présidente), W. Vaudry (vice-présidente), N. Dayneka, S. Deeks, P. DeWals, V. Dubey, R. Harrison, M. Lavoie, C. Rotstein, M. Salvadori, B. Sander, N. Sicard et R. Warrington

Agents de liaison : J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation), E. Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), A. Cohn (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), T. Cole (Comité canadien d'immunisation), J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), K. Klein (Conseil des médecins hygiénistes en chef), C. Mah (Association canadienne de santé publique), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie) et A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada)

Membres d'office : K. Barnes (Défense nationale et Forces armées canadiennes), G. Charos (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], Agence de la santé publique du Canada [ASPC]), G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada [SC]), J. Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada), G. Poliquin (Laboratoire national de microbiologie, ASPC), J. Pennock (CIMRI, ASPC) et T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, SC)

Le Comité consultatif national sur l'immunisation tient à souligner la contribution de L. Glandon, A. House, M. Laplante, K. Moncion et T. Museau à l'examen de la littérature.



Financement

Les travaux du Comité consultatif national sur l'immunisation sont appuyés par l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

- Krammer F, Palese P. Advances in the development of influenza virus vaccines. *Nat Rev Drug Discov* 2015 Mar;14(3):167–82. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd4529> PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25722244)
- Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2017-2018. Agence de la santé publique du Canada 2017. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-declaration-vaccination-antigrippale-2017-2018.html>
- Schanzer DL, McGeer A, Morris K. Statistical estimates of respiratory admissions attributable to seasonal and pandemic influenza for Canada. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(5):799-808. <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12011> PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23122189)
- Schanzer DL, Sevenhuysen C, Winchester B, Mersereau T. Estimating influenza deaths in Canada, 1992–2009. *PloS one*. 2013;8(11):e80481. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080481> PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24312225)
- Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006 Feb;24(8):1159–69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.08.105>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16213065)
- Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Mise à jour sur la revue de la littérature portant sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux trivalents inactivés à forte dose (Fluzone^{MD} Haute dose) et contenant l'adjuvant MF59 (Fluad^{MD}) chez les adultes âgés de 65 ans et plus. ASPC 2018 May. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/sommaire-mise-jour-revue-litterature-portant-efficacite-potentielle-reelle-vaccins-antigrippaux-trivalents-inactives-fluzonemd-haute-dose-contenant-adjuvant-fluadmd-adultes-65-plus.html>
- Tricco AC, Zarin W, Antony J, Hutton B, Moher D, Sherifali D, Straus SE. An international survey and modified Delphi approach revealed numerous rapid review methods. *J Clin Epidemiol* 2016 Feb;70:61–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.08.012>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26327490)
- Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D, Methods Work Group, Third US Preventive Services Task Force. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001 Apr;20(3 Suppl):21–35. [http://dx.doi.org/10.1016/S0749-3797\(01\)00261-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-3797(01)00261-6). PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306229)
- Camilloni B, Nunzi E, Basileo M, Iorio AM. Steps Forwards in Diagnosing and Controlling Influenza. *INTECH*. 2016:215–237. ed. Manal Mohammad Baddour. Chapter 10, Antibody responses after influenza vaccination in elderly people: Useful information from a 27-year study (from 1988-1989 to 2014-2015). <http://dx.doi.org/10.5772/64405>
- Del Giudice G, Hilbert AK, Bugarini R, Minutello A, Popova O, Toneatto D, Schoendorf I, Borkowski A, Rappuoli R, Podda A. An MF59-adjuvanted inactivated influenza vaccine containing A/Panama/1999 (H3N2) induced broader serological protection against heterovariant influenza virus strain A/Fujian/2002 than a subunit and a split influenza vaccine. *Vaccine* 2006 Apr;24(16):3063–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.01.015>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16464520)
- Kissling E, Valenciano M, Buchholz U, Larrauri A, Cohen JM, Nunes B, Rogalska J, Pitigoi D, Paradowska-Stankiewicz I, Reuss A, Jiménez-Jorge S, Daviaud I, Guiomar R, O'Donnell J, Necula G, Głuchowska M, Moren A. Influenza vaccine effectiveness estimates in Europe in a season with three influenza type/subtypes circulating: the I-MOVE multicentre case-control study, influenza season 2012/13. *Euro Surveill* 2014 Feb;19(6):20701. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.6.20701>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556348)
- Morales A, Arias Salazar J, Salazar Y, García A, Arnoux S, Arancibia A, Deroche C, Rey E. A randomized controlled trial comparing split and subunit influenza vaccines in adults in Colombia. *Medicina (B Aires)* 2003;63(3):197–204. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12876902)
- Rondy M, Larrauri A, Casado I, Alfonsi V, Pitigoi D, Launay O, Syrjänen RK, Gefenaite G, Machado A, Vucina VV, Horváth JK, Paradowska-Stankiewicz I, Marbus SD, Gherasim A, Díaz-González JA, Rizzo C, Ivanciuc AE, Galtier F, Ikonen N, Mickiene A, Gomez V, Kurecic Filipovic S, Ferenczi A, Korcinska MR, van Gageldonk-Lafeber R, I-MOVE+ hospital working group, Valenciano M. 2015/16 seasonal vaccine effectiveness against hospitalisation with influenza A(H1N1)pdm09 and B among elderly people in Europe: results from the I-MOVE+ project. *Euro Surveill* 2017 Jul;22(30):30580. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.30.30580>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28797322)
- Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, Purych D, Gilca V, Scheifele DW, Dionne M, Sabaiduc S, Gardy JL, Li G, Bastien N, Petric M, Boivin G, Li Y. Cross-reactive and vaccine-induced antibody to an emerging swine-origin variant of influenza A virus subtype H3N2v. *J Infect Dis* 2012 Dec;206(12):1852–61. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis500>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22872731)
- Talbot HK, Nian H, Zhu Y, Chen Q, Williams JV, Griffin MR. Clinical effectiveness of split-virion versus subunit trivalent influenza vaccines in older adults. *Clin Infect Dis* 2015 Apr;60(8):1170–5. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ019>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25697739)
- Zeï T, Neri M, Iorio AM. Immunogenicity of trivalent subunit and split influenza vaccines (1989-90 winter season) in volunteers of different groups of age. *Vaccine* 1991 Sep;9(9):613–7. [http://dx.doi.org/10.1016/0264-410X\(91\)90184-8](http://dx.doi.org/10.1016/0264-410X(91)90184-8). PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1950094)
- McElhaney JE, Xie D, Hager WD, Barry MB, Wang Y, Kleppinger A, Ewen C, Kane KP, Bleackley RC. T cell responses are better correlates of vaccine protection in the elderly. *J Immunol* 2006 May;176(10):6333–9. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.176.10.6333>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670345)
- Edwards P, Clarke M, DiGiuseppi C, Pratap S, Roberts I, Wentz R. Identification of randomized controlled trials in systematic reviews: accuracy and reliability of screening records. *Stat Med* 2002 Jun;21(11):1635–40. <http://dx.doi.org/10.1002/sim.1190>. PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12111924)