



Résumé de la déclaration supplémentaire du CCNI sur les vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires de mammifères

Angela Sinilaite¹, Ian Gemmill^{2,3}, Robyn Harrison^{4,5} au nom du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)*

Résumé

Contexte : La technologie de culture de cellules de mammifères est une technique novatrice pour la fabrication de vaccins antigrippaux qui pourrait être une solution très utile pour éliminer certains problèmes et certaines faiblesses qui sont associés à la production de vaccins antigrippaux à base d'œufs. Flucelvax^{MD} Quad (Seqirus, Inc.) est le premier et le seul vaccin antigrippal quadrivalent inactivé et sous-unitaire issu de cultures cellulaires de mammifères (VII4-cc) dont l'utilisation est autorisée chez les adultes et les enfants au Canada. Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) n'a jamais formulé de recommandation sur les vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires dans aucune population.

Objectifs : Examiner les données disponibles sur les données probantes dont on dispose sur l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité du VII4-cc, et résumer la recommandation du CCNI concernant l'utilisation de Flucelvax Quad au Canada chez les adultes et les enfants.

Méthodes : Une revue systématique de la littérature sur l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité du VII4-cc chez les personnes âgées de quatre ans et plus a été réalisée. La méthode d'examen systématique a été précisée *a priori* dans un protocole écrit. Le processus fondé sur des données probantes du CCNI a été utilisé pour évaluer la qualité des études admissibles, résumer et analyser les résultats et élaborer une recommandation concernant l'utilisation du Flucelvax Quad chez les adultes et les enfants. La recommandation proposée a ensuite été examinée et approuvée par le CCNI à la lumière des données probantes disponibles.

Résultats : Treize études admissibles ont été incluses dans la synthèse des données probantes. Dans les quatre études d'observation qui ont évalué l'efficacité réelle du VII4-cc, certaines données indiquent une protection potentiellement améliorée contre la grippe par rapport aux vaccins antigrippaux quadrivalents inactivés classiques à base d'œufs (VII4) ou au vaccin antigrippal trivalent inactivé (VII3), en particulier contre l'infection par le virus de la grippe A(H3N2). Il a également été démontré que le vaccin VII4-cc pourrait être plus efficace que les vaccins antigrippaux trivalents ou quadrivalents à base d'œufs contre les affections liées à la grippe non confirmées en laboratoire. Cependant, on ne dispose pas de données suffisantes sur les affections liées à la grippe confirmées en laboratoire. Deux essais contrôlés randomisés ont évalué l'immunogénicité et l'innocuité du VII4-cc par rapport au vaccin antigrippal trivalent inactivé, sous-unitaire, issu de cultures cellulaires de mammifères (VII3-cc). Le VII4-cc a été bien toléré et les réactions indésirables locales et systémiques signalées étaient généralement d'intensité légère à modérée, disparaissaient spontanément et n'entraînaient pas de séquelles. Un examen clinique de cas et six essais contrôlés randomisés révisés par des pairs (chez des enfants) qui ont produit un rapport sur l'innocuité du VII3-cc ont été inclus dans l'examen. Les données sur l'immunogénicité et l'innocuité étaient uniformes dans toutes ces études et ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les adultes et les enfants de quatre ans et plus qui avaient reçu le VII3-cc ou un VII3 à base d'œufs.

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



Affiliations

¹ Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa, ON

² Président du Groupe de travail sur l'influenza du CCNI

³ Université Queen's, Kingston, ON

⁴ Vice-président du Groupe de travail sur l'influenza du CCNI

⁵ Université de l'Alberta; Services de santé Alberta, Edmonton, AB

*Correspondance :

phac.naci-ccni.aspc@canada.ca



Conclusion : Le CCNI a conclu qu'il existe des données probantes passables (données probantes de catégorie B) que Flucelvax Quad est efficace, sûr d'emploi et a une immunogénicité non inférieure à celle des vaccins comparables, d'après des données probantes directes recueillies chez des adultes et des enfants de neuf ans et plus. Le CCNI recommande que le Flucelvax Quad puisse être envisagé, en tant que vaccin quadrivalent contre la grippe, chez les adultes et les enfants âgés de neuf ans et plus (recommandation discrétionnaire du CCNI).

Citation proposée : Sinilaite A, Gemmill I, Harrison R, au nom du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Résumé de la déclaration supplémentaire du CCNI sur les vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires de mammifères. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2020;46(10):366–75. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v46i10a03f>

Mots-clés : Comité consultatif national de l'immunisation, CCNI, mammifères, culture cellulaire, MDCK, vaccin antigrippal

Introduction

La production d'un vaccin antigrippal utilisant la technologie de culture de cellules de mammifères est une technique novatrice qui permet d'améliorer l'évolutivité et la stérilité des processus de fabrication. Il s'agit donc d'une solution qui pourrait se révéler très utile pour éliminer certains problèmes et certaines faiblesses qui sont associés à la production de vaccins à base d'œufs (1–4). Lorsqu'ils sont cultivés dans des œufs, les virus de la grippe A(H3N2) peuvent subir une dérive antigénique les distinguant des virus circulants de type sauvage, et certaines mutations adaptatives survenues lors de la culture sur des œufs peuvent nuire à l'immunogénicité, à l'efficacité potentielle et à l'efficacité réelle des vaccins antigrippaux standard à base d'œufs, surtout pendant les saisons grippales dont le virus dominant est le virus de type A(H3N2) (4–10). Les vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires qui sont uniquement dérivés de virus vaccinaux candidats (VVC) issus de cultures cellulaires ne subissent pas les modifications adaptatives propres à la production en culture sur des œufs. De plus, pendant certaines saisons, ils peuvent conférer une meilleure protection que les vaccins antigrippaux à base d'œufs standard (1,4,5). Flucelvax Quad (Seqirus, Inc.) est le premier et le seul vaccin antigrippal quadrivalent inactivé et sous-unitaire issu de cultures cellulaires de mammifères (VII4-cc) disponible à être autorisé au Canada chez les adultes et les enfants de neuf ans et plus (11). Depuis que le vaccin est disponible, la formulation quadrivalente de Flucelvax (autorisée sous le nom de Flucelvax Quadrivalent ou Flucelvax^{MD} Tetra dans d'autres pays) est fabriquée au moyen de virus propagés dans des lignées cellulaires de mammifères (cellules rénales canines Madin-Darby [MDCK] 33016-PF) et adaptés de manière à pouvoir croître en suspension dans un milieu de culture. Toutefois, avant la saison grippale 2019 à 2020, certains des VVC fournis au fabricant avaient été initialement dérivés d'œufs. La formulation quadrivalente de Flucelvax pour la saison grippale 2019 à 2020 a été la première à être fabriquée à l'aide des VVC pour les quatre virus de la grippe qui ont été dérivés uniquement de lignées cellulaires de mammifères, de l'isolation initiale du virus à la fabrication complète du vaccin, ce qui rend le vaccin sans œuf (2).

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) n'a jamais formulé de recommandation sur les vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires dans aucune population. L'objectif de cette déclaration du Comité consultatif est d'examiner les données probantes sur l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité disponibles pour Flucelvax Quad, et de fournir aux autorités sanitaires provinciales et territoriales et aux professionnels de la santé des conseils sur son utilisation chez les adultes et les enfants.

Méthodes

Une revue systématique de la littérature sur l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité du VII4-cc chez les personnes âgées de quatre ans et plus a été réalisée. L'utilisation des vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires de mammifères chez les adultes et les enfants de quatre ans et plus ont été approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis depuis la saison grippale 2013 à 2014, et les données sur l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité des six dernières années sont actuellement disponibles pour ce groupe d'âge.

La méthodologie d'examen systématique a été précisée *a priori* dans un protocole écrit qui comprenait les questions d'analyse, la stratégie de recherche, les critères d'inclusion et d'exclusion et l'évaluation de la qualité. Le Groupe de travail sur l'influenza du CCNI a examiné et approuvé le protocole. Une stratégie de recherche fondée sur cet objectif a été élaborée en collaboration avec un bibliothécaire de la Bibliothèque de la santé de Santé Canada et de l'Agence de la santé publique du Canada. Les recherches ont été limitées aux études de recherche principales et aux études de cas publiés en anglais ou en français, dans les bases de données électroniques Embase, MEDLINE, Scopus, ProQuest Public Health et ClinicalTrials.gov depuis leur création jusqu'au 12 février 2019. Les essais cliniques enregistrés et la littérature grise des autorités internationales de santé publique et des Groupes techniques consultatifs nationaux pour la vaccination ont également été pris en compte.



Deux évaluateurs ont examiné indépendamment les titres et les résumés ainsi que les articles en texte intégral admissibles.

Les études retenues devaient satisfaire aux critères suivants :

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

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

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

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

Les données des études incluses ont été extraites dans des tableaux de données probantes à l'aide d'un modèle d'extraction des données mis à l'essai. La qualité (validité interne) des études incluses a été évaluée à l'aide des critères définis par Harris *et al.* (14). L'extraction des données et l'évaluation de la qualité ont été effectuées par un examinateur et vérifiées par un deuxième examinateur. Les résultats des études incluses ont été synthétisés de manière narrative et analysés selon le processus fondé sur des données probantes du CCNI (15) afin d'élaborer

une nouvelle recommandation. Après un examen approfondi des données probantes, le CCNI a approuvé la recommandation.

Résultats

L'examen systématique a permis de récupérer 827 articles uniques, dont 13 ont été retenus pour l'extraction et l'analyse des données. Quatre études ont fait état de l'efficacité réelle du VII4-cc. Deux études évaluées par des pairs (une chez les adultes et une chez les enfants) se sont penchées sur l'immunogénicité et l'innocuité du VII4-cc. Aucune étude évaluant l'immunogénicité de Flucelvax Quad par rapport au VII à base d'œufs (trivalent ou quadrivalent) n'a été identifiée. Un examen clinique de cas et six essais contrôlés randomisés évalués par des pairs (quatre chez les adultes et deux chez les enfants) ont fourni des données probantes de l'innocuité du VII3-cc. Aucune étude sur l'efficacité potentielle du VII4-cc n'a été repérée et les études évaluant l'efficacité potentielle du IIV3-cc n'entraient pas dans le cadre de l'examen systématique. Un diagramme du processus de sélection des études est présenté à la **figure 1**. Les principales caractéristiques de l'étude sont résumées dans les **tableau 1** et **tableau 2**.

Figure 1 : Diagramme PRISMA de processus de sélection des études pour l'examen systématique sur l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité de Flucelvax Quad

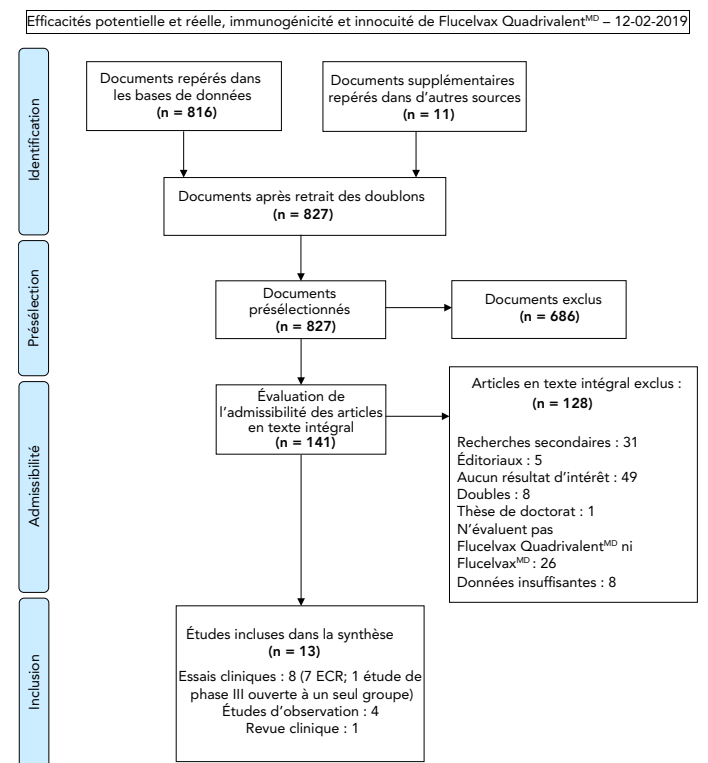




Tableau 1 : Caractéristiques des études sur le VII4-cc incluses dans l'examen systématique

Étude	Conception (vaccin)	Population de l'étude	Résultats
DeMarcus et al. (2019)	<ul style="list-style-type: none"> Cas témoins avec témoins négatifs Saison grippale 2017–2018 (VII4-cc par rapport au VII4 à base d'œufs) 	<ul style="list-style-type: none"> Bénéficiaires de soins de santé du DoD des États-Unis âgés de 6 mois à 94 ans 1 757 cas (confirmés en laboratoire) : <ul style="list-style-type: none"> 531 vaccinés; VII4-cc (n = 192), VII4 à base d'œufs (n = 339) 2 280 contrôles : <ul style="list-style-type: none"> 977 vaccinés; VII4-cc (n = 314), VII4 à base d'œufs (n = 663) 	<ul style="list-style-type: none"> EV ajustée par rapport aux estimations du taux d'infection par le virus de la grippe confirmée en laboratoire OU chez les personnes ayant reçu un vaccin produit à partir d'une lignée cellulaire ou un vaccin à base d'œufs
Izurieta et al. (2018)	<ul style="list-style-type: none"> Étude rétrospective de cohortes Saison grippale 2017–2018 (VII4-cc par rapport au VII4-SD à base d'œufs, IIV3-SD à base d'œufs, IIV3-adj, IIV3-HD) 	<ul style="list-style-type: none"> Bénéficiaires de Medicare âgés de 65 ans et plus <ul style="list-style-type: none"> VII4-cc (n = 653 099) VII4-SD à base d'œufs (n = 1 844 745) IIV3-SD à base d'œufs (n = 8 449 508) IIV3-adj : (n = 1 465 747) IIV3-HD (n = 1 007 082) 	<ul style="list-style-type: none"> EVR pour les interactions en matière de soins de santé attribuables à la grippe
Boikos et al. (2018) NCT 01992094	<ul style="list-style-type: none"> Étude rétrospective de cohortes (VII4-cc par rapport au VII4 à base d'œufs) Saison grippale 2017–2018 	<ul style="list-style-type: none"> DMÉ de patients américains âgés de 4 ans ou plus <ul style="list-style-type: none"> VII4-cc (n = 92 192) IIV4 à base d'œufs (n = 1 255 983) 	<ul style="list-style-type: none"> EVR estimée selon le score de propension chez les personnes présentant un syndrome grippal (SG)
Klein et al. (2018)	<ul style="list-style-type: none"> Étude rétrospective de cohortes Saison grippale 2017–2018 (VII4-cc par rapport au VII à base d'œufs) 	<ul style="list-style-type: none"> Membres de Kaiser Permanente âgés de 4–64 ans <ul style="list-style-type: none"> VII4-cc (n = 932 874) VII à base d'œufs (n = 84 440) 	<ul style="list-style-type: none"> EVR d'après la présence d'une infection par le virus de la grippe A(H3N2) confirmée en laboratoire EVR ajustée d'après la présence de toute infection par le virus de la grippe confirmée en laboratoire
Bart et al. (2016)	<ul style="list-style-type: none"> ECR Saison grippale 2013–2014 (VII4-par rapport à VII3-cc) 	<ul style="list-style-type: none"> Adultes en bonne santé âgés de 18 ans et plus <ul style="list-style-type: none"> VII4-cc (n = 1 335) 	<ul style="list-style-type: none"> Rapport de MGT 22 jours après la vaccination Taux de séroconversion 3 semaines (jour 22) après la vaccination

Tableau 1 : Caractéristiques des études sur le VII4-cc incluses dans l'examen systématique (suite)

Étude	Conception (vaccin)	Population de l'étude	Résultats
Bart et al. (2016) (suite)		<ul style="list-style-type: none"> VII3-cc, B/ Yamagata (n = 676) VII3-cc, B/ Victoria (n = 669) 	<ul style="list-style-type: none"> Réaction aux anticorps IH Taux de séroprotection ÉI signalés sur demande dans les 7 jours suivant la vaccination ÉI signalé spontanément (jour 1–22 après la vaccination)
Hartvickson et al. (2015) NCT01992107	<ul style="list-style-type: none"> ECR Saison grippale 2013–2014 (VII4-par rapport à VII3-cc) 	<ul style="list-style-type: none"> Enfants en bonne santé âgés de 4–18 ans; répartis dans 2 groupes d'âge : 4–9 ans et 9–18 ans <ul style="list-style-type: none"> VII4-cc (n = 1 159) VII3-cc, B/ Yamagata (n = 593) VII3-cc, B/ Victoria (n = 581) 	<ul style="list-style-type: none"> Rapport de MGT 22 jours après la vaccination Taux de séroconversion de 3 semaines (jour 22) après l'administration de la dernière dose du vaccin Taux de séroprotection ÉI signalés sur demande dans les 7 jours suivant la vaccination ÉI signalé spontanément (dans les 22 jours suivant la vaccination)

Abréviations : DEMÉ, dossier médical électronique; DOD, Department of Defense (le ministère de la Défense des États-Unis); ECR, essai contrôlé randomisé; ÉI, évènement indésirable; EV, efficacité du vaccin; EVr efficacité vaccinale relative; IH, Inhibition de l'hémagglutination; MGT, moyenne géométrique des titres; NCT, numéro national d'essai clinique; RC, rapport de cotes; VII, vaccin inactivé contre l'influenza; VII3, vaccin trivalent inactivé contre l'influenza; VII3-adj, vaccin trivalent inactivé contre l'influenza avec adjuvant; VII3-cc, vaccin trivalent inactivé contre l'influenza issu de cultures cellulaires; VII3-HD, vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à haute dose; VII3-SD, vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à dose standard; VII4, vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza; VII4-cc, vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza issu de cultures cellulaires; VII4-SD, vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à dose standard

Tableau 2 : Caractéristiques des études sur le VII3-cc incluses dans l'examen systématique

Étude	Conception (vaccin)	Population de l'étude	Résultats
Ambrozaitis et al. (2009)	<ul style="list-style-type: none"> ECR Saison grippale 2005–2006 (VII3-cc par rapport au VII3 à base d'œufs) 	<ul style="list-style-type: none"> Adultes en bonne santé de 18–60 ans VII3-cc (n = 1 028) IIV3 à base d'œufs (n = 171) 	<ul style="list-style-type: none"> ÉI dans les 7 jours suivant la vaccination
Szymczakiewicz-Multanowska et al. (2009) NCT00492063	<ul style="list-style-type: none"> Phase III, à l'insu de l'observateur ECR Saison grippale 2004–2005 	<ul style="list-style-type: none"> Adultes en bonne santé âgés de 18 ans et plus 	<ul style="list-style-type: none"> ÉI dans les 7 jours suivant la vaccination



Tableau 2 : Caractéristiques des études sur le VII3-cc incluses dans l'examen systématique (suite)

Étude	Conception (vaccin)	Population de l'étude	Résultats
Szymczakiewicz-Multanowska <i>et al.</i> (2009) NCT00492063 (suite)	<ul style="list-style-type: none"> • (VII3-cc par rapport au VII3 à base d'œufs) 	<ul style="list-style-type: none"> • VII3-cc : <ul style="list-style-type: none"> - 18–60 ans (n = 652) - 61 ans et plus (n = 678) • VII3 à base d'œufs : <ul style="list-style-type: none"> - 18–60 ans (n = 648) - 61 ans et plus (n = 676) 	
Nolan <i>et al.</i> 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Phase III, à l'insu de l'observateur ECR • Saison grippale 2013–2014 • (VII3-cc par rapport au VII3 à base d'œufs) 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfants et adolescents en bonne santé de 4–17 ans • VII3-cc (n = 1 372) • IIV3 à base d'œufs (n = 683) 	<ul style="list-style-type: none"> • ÉI dans les 7 jours suivant la vaccination
Vesikari <i>et al.</i> (2012)	<ul style="list-style-type: none"> • ECR de phase II/III, à l'insu de l'observateur • Octobre 2007 à juillet 2008 • (VII3-cc par rapport au VII3 à base d'œufs) 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfants et adolescents en bonne santé de 3–17 ans • Deux doses du VII3-cc aux enfants âgés de 3–8 ans (n = 1 599) • Une dose unique du VII3-cc aux enfants âgés de 9–17 ans (n = 652) • VII3 à base d'œufs aux enfants de 3–8 ans (n = 1 013) • VII3 à base d'œufs aux enfants de 9–17 ans (n = 316) 	<ul style="list-style-type: none"> • ÉI dans les 7 jours suivant la vaccination
Frey <i>et al.</i> (2010) NCT00630331	<ul style="list-style-type: none"> • ECR à l'insu de l'observateur • Saison grippale 2007–2008 • (VII3-cc par rapport au VII3 à base d'œufs) 	<ul style="list-style-type: none"> • Adultes en bonne santé âgés de 18–49 ans • VII3-cc (n = 3 813) • IIV3 à base d'œufs (n = 3 669) • Placebo (n = 3 894) 	<ul style="list-style-type: none"> • ÉI dans les 7 jours suivant la vaccination

Tableau 2 : Caractéristiques des études sur le VII3-cc incluses dans l'examen systématique (suite)

Étude	Conception (vaccin)	Population de l'étude	Résultats
Loebermann <i>et al.</i> (2019) NCT01880697	<ul style="list-style-type: none"> • Étude ouverte de phase III à un seul groupe • Saison grippale 2013–2014 • (VII3-cc) 	<ul style="list-style-type: none"> • Adultes en bonne santé • VII3-cc : <ul style="list-style-type: none"> • 18–60 ans (n = 63) • 61 ans et plus (n = 63) 	<ul style="list-style-type: none"> • ÉI après la vaccination
Moro <i>et al.</i> (2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Examen clinique des cas repérés par VAERS • Saisons grippales 2013–2014, et 2014–2015 • (VII3-cc) 	<ul style="list-style-type: none"> • Personnes ayant reçu le VII3-cc entre le 1^{er} juillet 2013 et le 31 mars 2015 (déclarations reçues au plus tard le 30 avril 2015), sauf les personnes à l'extérieur des États-Unis • Total des rapports examinés : n = 629 • Personnes ayant reçu le VII3-cc entre le 1^{er} juillet 2013 et le 31 mars 2015 (déclarations reçues au plus tard le 30 avril 2015), sauf les personnes à l'extérieur des États-Unis • Rapports avec un ÉI : <ul style="list-style-type: none"> - n = 309 - pendant la saison grippale 2013–2014 (n = 389) - pendant la saison grippale 2014–2015 (n = 240) 	<ul style="list-style-type: none"> • ÉI après la vaccination

Abréviations : ECR, essai contrôlé randomisé; ÉI, évènement indésirable; NCT, numéro national d'essai clinique; VAERS, Vaccine Adverse Event Reporting System; VII3, vaccin trivalent inactivé contre l'influenza; VII3-cc, vaccin trivalent inactivé contre l'influenza issu de cultures cellulaires

Efficacité réelle et potentielle des vaccins

Quatre études d'observation, deux examinées par des pairs et deux non examinées par des pairs, ont été recensées. Elles évaluaient l'efficacité réelle du VII4-cc par rapport au VII à base d'œufs ajustée par rapport aux estimations du taux d'infection par le virus de la grippe confirmée en laboratoire pendant la saison grippale 2017 à 2018 aux États-Unis (16–19). De ces quatre études, deux étaient de bonne qualité (17,18), selon les critères définis par Harris *et al.* (14), alors que la qualité des deux autres études (16,19) n'a pas pu être évaluée puisque ces dernières ont été publiées sous forme de résumés de conférence



ou d'affiches. Certaines données indiquent que le VII4-cc pourrait offrir une meilleure protection contre la grippe que le VII4 ou le VII3 classique à base d'œufs, en particulier contre l'infection par le virus de la grippe A(H3N2). Le VII4-cc pourrait également être plus efficace que les vaccins antigrippaux trivalents ou quadrivalents à base d'œufs contre les affections liées à la grippe non confirmées en laboratoire, y compris les interactions en matière de soins de santé attribuables à la grippe. Cependant, on ne dispose pas de données suffisantes sur les affections liées à la grippe confirmées en laboratoire. Bien que certaines données semblent indiquer que le VII4-cc pourrait être plus efficace que le VII à base d'œufs contre une infection par le virus de la grippe A(H3N2) confirmée en laboratoire, aucune différence constante et statistiquement significative en matière d'efficacité réelle n'a été observée chez les adultes et les enfants entre le VII4-cc et le VII à base d'œufs. Aucune conclusion ne peut donc être tirée pour le moment.

Immunogénicité

Deux études évaluées par des pairs (20,21) qui ont fait état de l'immunogénicité et de l'innocuité du Flucelvax quadrivalent par rapport à différentes formulations du VII3-cc ont été recensées dans cet examen. Une étude de Bart *et al.* (20) a été menée auprès de sujets adultes âgés de 18 ans et plus, alors que l'autre étude, de Hartvickson *et al.* (21) portait sur des enfants de quatre à 17 ans. Les résultats de l'immunogénicité évalués par ces études comprenaient l'augmentation de la moyenne géométrique des titres des essais d'hémagglutination (i.e. le rapport entre le titre moyen géométrique suivant la vaccination et préalable à celle-ci), le taux de séroprotection (i.e. la proportion de participants ayant des titres des essais d'hémagglutination d'au moins 40 après la vaccination) et le taux de séroconversion (i.e. la proportion de participants ayant au moins quatre fois plus de titres des essais d'hémagglutination après la vaccination, l'augmentation des titres des essais d'hémagglutination de moins de 10 avant la vaccination à au moins 40 après la vaccination, ou les deux). Dans les deux études, le VII4-cc a pu établir sa non-infériorité, selon le ratio de la moyenne géométrique des titres et des taux de séroconversion, et a atteint le seuil de séroprotection pour toutes les souches de grippe contenues dans les VII3-cc.

L'immunogénicité de Flucelvax Quad est en outre étayée par des données probantes issues du programme de développement clinique de Flucelvax qui a été autorisé aux États-Unis, mais pour lequel une autorisation n'a jamais été demandée au Canada. Flucelvax a établi la non-infériorité des comparateurs standard du VII3 à base d'œufs pour les réponses des anticorps d'inhibition de l'hémagglutination en général à toute souche chez les adultes de 18 ans et plus et pour les souches A(H1N1) et B en particulier, mais pas A(H3N2), pour les personnes de quatre à 17 ans, selon le ratio de la moyenne géométrique des titres suivant la vaccination et des taux de séroconversion (22–25). Notamment, le VII3-cc était fabriqué à partir de VVC dérivés d'œufs avant la mise en œuvre de méthodes de fabrication utilisant des VVC uniquement dérivés de cellules MDCK.

Innocuité

Deux études examinées par des pairs ont évalué l'innocuité du Flucelvax quadrivalent (VII4-cc) par rapport à différentes formulations de VII3-cc; l'une portait sur des adultes en bonne santé (20) et l'autre sur des enfants en bonne santé âgés de quatre ans et plus (21). Les paramètres d'innocuité évalués des deux études comprenaient les événements indésirables locaux et systémiques signalés sur demande survenus entre les jours 1 et 7 après la vaccination, les événements indésirables graves survenus dans les six mois suivant l'administration de la dernière dose de vaccin et les événements indésirables signalés spontanément entre les jours 1 et 23 suivant la vaccination. Les événements indésirables locaux et systémiques signalés sur demande chez les adultes et les enfants étaient généralement d'intensité légère à modérée, disparaissaient spontanément et n'entraînaient pas de séquelles. Les événements indésirables graves étaient rares et de fréquence similaire entre les formulations quadrivalentes et trivalentes des vaccins issus de cultures cellulaires comparés. Aucune étude évaluant l'innocuité du VII4-cc par rapport au VII à base d'œufs (trivalent ou quadrivalent) n'a été recensée dans cet examen.

Flucelvax Quadrivalent est autorisé aux États-Unis pour une utilisation chez les adultes et les enfants de quatre ans ou plus depuis 2016. Depuis son autorisation, aucun problème d'innocuité n'a été décelé dans le cadre des activités de pharmacovigilance courantes. Un examen clinique de cas (26) et six essais contrôlés randomisés révisés par des pairs (1,27–31) (quatre chez des adultes et deux chez des enfants) qui ont produit un rapport sur l'innocuité du VII3-cc ont été inclus dans l'examen afin de compléter la base de données probantes pour le résultat de l'innocuité. Les données sur l'innocuité étaient uniformes dans toutes ces études et ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les adultes et les enfants de quatre ans et plus qui avaient reçu le VII3-cc ou un VII3 à base d'œufs. En général, Flucelvax était sûr et bien toléré, avec des réactions locales et systémiques signalées sur demande ainsi que des événements indésirables et des événements indésirables graves spontanés comparables à ceux généralement observés avec d'autres VII3 injectables dérivés d'œufs. Le VII3-cc a également un dossier d'innocuité établi, et aucun nouveau problème d'innocuité n'a été relevé par la pharmacovigilance de routine aux États-Unis ou en Europe où le vaccin a été homologué (22,23,25).

Discussion

Flucelvax Quad est jugé efficace, immunogène et sans danger pour les adultes et les enfants âgés de neuf ans et plus, et il présente un profil d'immunogénicité et d'innocuité semblable à celui 1) des vaccins antigrippaux à base d'œufs déjà autorisés au Canada et 2) à Flucelvax, vaccin antigrippal trivalent issu de cultures cellulaires qui a été autorisé aux États-Unis et pour lequel l'autorisation n'a jamais été demandée au Canada. Le Flucelvax Quad peut conférer une plus vaste protection contre



la grippe de type B, comparativement aux autres vaccins antigrippaux trivalents présentement offerts sur le marché. Il existe un doute théorique en ce qui concerne les réactions indésirables que pourraient causer les vaccins antigrippaux inactivés issus de cellules rénales canines (MDCK 33016-PF) chez les personnes allergiques aux chiens. Toutefois, les données probantes issues des études *in vitro* sur le potentiel allergène des vaccins à base de cellules MDCK chez les personnes souffrant d'allergies documentées associées aux chiens, ainsi que les essais cliniques VII-cc et la surveillance de l'innocuité après la mise sur le marché, ne suggèrent pas qu'il existe un risque élevé de réactions d'hypersensibilité par rapport aux vaccins antigrippaux à base d'œufs (32,33).

L'adoption de technologies de fabrication des vaccins antigrippaux fondées sur la culture de cellules et d'autres options de rechange aux méthodes à base d'œufs peut aussi permettre de diversifier les plateformes de fabrication des vaccins et, par conséquent, de prévenir les pénuries de stocks de vaccins antigrippaux, tout en augmentant la capacité de production de vaccins. Quoi qu'il en soit, l'adaptation des virus des vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires doit faire l'objet d'études plus poussées compte tenu du potentiel de mutations des segments génétiques d'hémagglutinine et de neuramidase entraînant le passage sériel sur les cellules MDCK (34,35). Des données probantes plus rigoureuses, exhaustives et uniformes, y compris des données sur les comorbidités, les femmes enceintes, l'état de santé et d'autres variables de confusion potentielles (36), doivent aussi être obtenues pour évaluer l'efficacité réelle relative et l'innocuité de Flucelvax Quad comparativement à celles d'autres vaccins antigrippaux injectables. Il sera donc important de surveiller en permanence l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins afin de comparer les saisons précédentes et futures, entre les sous-types de grippe et l'efficacité globale de chaque type de vaccin.

Limites

Il existe actuellement peu d'études évaluées par des pairs sur l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité de l'VII4-cc fabriqué à partir de VVC entièrement cellulaires. Toutes les études qui ont évalué l'efficacité ont été menées aux États-Unis au cours de la même saison (2017 à 2018), qui était dominée par la grippe A(H3N2). Comme les saisons grippales peuvent varier considérablement d'une année à l'autre, l'interprétation des données issues de ces études d'observation est limitée et il est nécessaire de disposer de données probantes supplémentaires de l'efficacité recueillies pendant les saisons grippales avec différents virus circulants avant de pouvoir tirer une conclusion sur l'efficacité relative. Deux des études d'observation (16,18) évaluant l'efficacité des vaccins ont utilisé des données de soins primaires du monde réel provenant des dossiers médicaux électroniques de patients individuels. L'utilisation d'ensembles de données de dossiers médicaux électroniques pour l'estimation de l'efficacité réelle des vaccins antigrippaux n'a pas encore été validée et les sources potentielles d'erreur et de

confusion doivent encore être étudiées. En outre, la signification clinique et la simplicité des données probantes fournies par les résultats liés à la grippe, qui sont des mesures de substitution de l'activité grippale, restent incertaines.

Recommandation du CCNI pour la prise de décision individuelle

La recommandation suivante concernant le Flucelvax Quad complète la recommandation générale du CCNI pour la vaccination contre la grippe, qui est disponible dans la déclaration du CCNI sur le vaccin contre la grippe saisonnière. La recommandation générale du CCNI concernant la vaccination contre la grippe est qu'un vaccin antigrippal adapté à l'âge soit proposé chaque année à toute personne âgée de six mois et plus (recommandation forte du CCNI), en précisant les contre-indications propres au produit.

1. **Le CCNI recommande que le Flucelvax Quad puisse être envisagé, en tant que vaccin quadrivalent contre la grippe, chez les adultes et les enfants âgés de neuf ans et plus (recommandation discrétionnaire du CCNI).**
 - **Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes passables pour recommander l'administration du vaccin Flucelvax Quad aux adultes et aux enfants de neuf ans et plus (données probantes de catégorie B)**

Les conclusions détaillées de l'analyse documentaire, ainsi que la justification et les considérations pertinentes de cette recommandation, figurent dans la déclaration supplémentaire du CCNI - *Déclaration supplémentaire – Vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires de mammifères* (37).

Conclusion

Il existe des données probantes passables que Flucelvax Quad est efficace, sûr d'emploi et a une immunogénicité non inférieure à celle des vaccins comparables, d'après des données probantes directes recueillies chez des adultes et des enfants de neuf ans et plus. Le CCNI recommande que le Flucelvax Quad puisse être envisagé, en tant que vaccin quadrivalent contre la grippe, chez les adultes et les enfants âgés de neuf ans et plus. Le CCNI continuera de surveiller les données relatives aux vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires et mettra à jour cette déclaration supplémentaire selon les besoins et à mesure que s'accumuleront les données sur le Flucelvax Quad provenant de plusieurs saisons grippales différentes.

Déclaration des auteurs

A. S. — Rédaction, version initiale, révision, édition
 I.G. — Révision, édition
 R. H. — Révision, édition

Le Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2020–2021 : Déclaration supplémentaire – Vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires de mammifères du Comité consultatif



national de l'immunisation (CCNI) a été préparée par A. Sinilaite, J. Przepiorkowski, K. Young, I. Gemmill et R. Harrison au nom du Groupe de travail sur l'influenza du CCNI et a été approuvée par le CCNI.

Intérêts concurrents

Aucun.

Remerciements

Membres du Groupe de travail sur l'influenza : I. Gemmill (président), R. Harrison (vice-présidente), C. Bancej, L. Cochrane, N. Dayneka, L. Grohskopf, K. Klein, D. Kumar, J. Langley, P. Wolfe-Roberge, J. McElhaney, A. McGeer, D. Moore, S. Smith, B. Warshawsky et J. Xiong

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

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

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

Représentants d'office : J. Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada [SC]), E. Henry (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], Agence de la santé publique du Canada [l'Agence]), M. Lacroix (Groupe consultatif d'éthique en santé publique, l'Agence), J. Pennock (CIMRI, l'Agence), R. Pless (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, SC), G. Poliquin (Laboratoire national de microbiologie, l'Agence) et T. Wong (Direction générale de la santé des Premières Nations et des Inuits, Services autochtones Canada)

Le Comité consultatif national de l'immunisation reconnaît et apprécie la contribution de A. House (CIMRI, l'Agence), M. Laplante (CIMRI, l'Agence), et K. Merucci (Bibliothèque de la santé, SC) à cette déclaration.

Financement

Le travail du Comité consultatif national de l'immunisation est financé par l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

1. Frey S, Vesikari T, Szymczakiewicz-Multanowska A, Lattanzi M, Izu A, Groth N, Holmes S. Clinical efficacy of cell culture-derived and egg-derived inactivated subunit influenza vaccines in healthy adults. *Clin Infect Dis* 2010 Nov;51(9):997–1004. DOI PubMed
2. Centers for Disease Control and Prevention (US). Seasonal Influenza (Flu): Cell-Based Flu Vaccines. CDC; 2016 (accédé 2019-07-15). <https://www.cdc.gov/flu/prevent/cell-based.htm>
3. Gregersen JP, Schmitt HJ, Trusheim H, Bröker M. Safety of MDCK cell culture-based influenza vaccines. *Future Microbiol* 2011;6(2):143–52. DOI PubMed
4. Barr IG, Donis RO, Katz JM, McCauley JW, Odagiri T, Trusheim H, Tsai TF, Wentworth DE. Cell culture-derived influenza vaccines in the severe 2017-2018 epidemic season: a step towards improved influenza vaccine effectiveness. *NPJ Vaccines* 2018;(3):44 1–5. DOI PubMed
5. Centers for Disease Control and Prevention (US). Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and prevention: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Summary Report June 20-21, 2018, Atlanta Georgia. ACIP; 2018 (accédé 2019-07-15). <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-2018-06-508.pdf>
6. Skowronski DM, Chambers C, De Serres G, Dickinson JA, Winter AL, Hickman R, Chan T, Jassem AN, Drews SJ, Charest H, Gubbay JB, Bastien N, Li Y, Kraiden M. Early season co-circulation of influenza A(H3N2) and B(Yamagata): interim estimates of 2017/18 vaccine effectiveness, Canada, January 2018. *Euro Surveill* 2018;23(5):pii=18-00035. DOI PubMed
7. Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, Sabaiduc S, Eshaghi A, Dickinson JA, Fonseca K, Winter AL, Gubbay JB, Kraiden M, Petric M, Charest H, Bastien N, Kwindt TL, Mahmud SM, Van Caesele P, Li Y. Low 2012-13 influenza vaccine effectiveness associated with mutation in the egg-adapted H3N2 vaccine strain not antigenic drift in circulating viruses. *PLoS One* 2014 Mar;9(3):e92153. DOI PubMed
8. Zost SJ, Parkhouse K, Gumina ME, Kim K, Diaz Perez S, Wilson PC, Treanor JJ, Sant AJ, Cobey S, Hensley SE. Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(47):12578–83. DOI PubMed



9. Wu NC, Zost SJ, Thompson AJ, Oyen D, Nycholat CM, McBride R, Paulson JC, Hensley SE, Wilson IA. A structural explanation for the low effectiveness of the seasonal influenza H3N2 vaccine. *PLoS Pathog* 2017;13(10):e1006682. DOI PubMed
10. The Francis Crick Institute. Worldwide Influenza Centre: Annual and Interim Reports – February 2018 interim report. FCI; 2018 (accédé 2019-07-15). <https://www.crick.ac.uk/research/worldwide-influenza-centre/annual-and-interim-reports/>
11. Seqirus UK. Limited. Product monograph: FLUCELVAX® QUAD: Influenza Vaccine (surface antigen, inactivated, prepared in cell cultures). 2019 (accédé 2019-07-15). https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00054016.PDF
12. Seqirus. Flucelvax Doctor Discussion Guide. Holly Springs (NC): Seqirus; 2017 (accédé 2019-07-15). <https://labeling.cslbehring.com/PRODUCT-DOCUMENT/US/Flucelvax/EN/Flucelvax-Doctor-Discussion-Guide.pdf>
13. Seqirus. US Product Monograph: Flucelvax Quadrivalent. [Internet]. Holly Springs (NC): Seqirus; 2016 (accédé 2019-07-15). <http://labeling.seqirus.com/PI/US/Flucelvax/EN/Flucelax-Prescribing-Information.pdf>
14. 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;20(3 Suppl):21–35. DOI PubMed
15. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes - Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2009;35(DCC-1):1-10. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2009-35/methodes-comit-e-consultatif-national-immunisation.html>
16. Boikos C, Sylvester G, Sampalis J, Mansi J. Effectiveness of the Cell Culture-and Egg-Derived, Seasonal Influenza Vaccine during the 2017-2018 Northern Hemisphere Influenza Season. Canadian Immunization Conference 2018; 2018 Dec 4-6; Ottawa, ON, Canada. [Poster presentation]. <https://www.izsummitpartners.org/content/uploads/2019/05/1-effectiveness-of-cell-culture-and-egg-derived-flu-vax-during-2017-2018-flu-season.pdf>
17. DeMarcus L, Shoubaki L, Federinko S. Comparing influenza vaccine effectiveness between cell-derived and egg-derived vaccines, 2017-2018 influenza season. *Vaccine* 2019;37(30):4015–21. DOI PubMed
18. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, Lu M, Pratt D, Chu S, Wernecke M, MaCurdy T, Forshee R. Relative effectiveness of cell-cultured and egg-based influenza vaccines among elderly persons in the United States, 2017-18. *J Infect Dis* 2019;220(8):1255–64. DOI PubMed
19. Klein NP, Fireman B, Goddard K, Zerbo O, Asher J, Zhou J, King J, Lewis N. Vaccine Effectiveness of Flucelvax Relative to Inactivated Influenza Vaccine During the 2017–18 Influenza Season in Northern California (presentation LB15 at IDSA conference). *Open Forum Infect Dis* 2018;5 Suppl 1:S764. DOI
20. Bart S, Cannon K, Herrington D, Mills R, Forleo-Neto E, Lindert K, Abdul Mateen A. Immunogenicity and safety of a cell culture-based quadrivalent influenza vaccine in adults: A Phase III, double-blind, multicenter, randomized, non-inferiority study. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(9):2278–88. DOI PubMed
21. Hartvickson R, Cruz M, Ervin J, Brandon D, Forleo-Neto E, Dagnew AF, Chandra R, Lindert K, Mateen AA. Non-inferiority of mammalian cell-derived quadrivalent subunit influenza virus vaccines compared to trivalent subunit influenza virus vaccines in healthy children: a phase III randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *Int J Infect Dis* 2015;41:65–72. DOI PubMed
22. European Medicines Agency. Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. Optaflu. EUEMA; 2015 (accédé 2019-07-15). https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/optaflu-h-c-758-p46-0052-epar-assessment-report_en.pdf
23. European Medicines Agency. Optaflu: European Public Assessment Report: Scientific Discussion. EUEMA; 2007 (accédé 2019-07-15). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/optaflu-epar-scientific-discussion_en.pdf
24. US Food and Drug Administration. Flucelvax Quadrivalent. FDA (modifié 2020; accédé 2019-07-15). <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/flucelvax-quadrivalent>
25. US Food and Drug Administration. FLUCELVAX - Seqirus, Inc. 1.14.1.3 US Package Insert. FDA; 2016 (accédé 2019-07-15). <https://www.fda.gov/media/85322/download>
26. Moro PL, Winiiecki S, Lewis P, Shimabukuro TT, Cano M. Surveillance of adverse events after the first trivalent inactivated influenza vaccine produced in mammalian cell culture (Flucelvax®) reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, 2013-2015. *Vaccine* 2015;33(48):6684–8. DOI PubMed
27. Vesikari T, Block SL, Guerra F, Lattanzi M, Holmes S, Izu A, Gaitatzis N, Hilbert AK, Groth N. Immunogenicity, safety and reactogenicity of a mammalian cell-culture-derived influenza vaccine in healthy children and adolescents three to seventeen years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(5):494–500. DOI PubMed
28. Ambrozaitis A, Groth N, Bugarini R, Sparacio V, Podda A, Lattanzi M. A novel mammalian cell-culture technique for consistent production of a well-tolerated and immunogenic trivalent subunit influenza vaccine. *Vaccine* 2009;27(43):6022–9. DOI PubMed



29. Szymczakiewicz-Multanowska A, Groth N, Bugarini R, Lattanzi M, Casula D, Hilbert A, Tsai T, Podda A. Safety and immunogenicity of a novel influenza subunit vaccine produced in mammalian cell culture. *J Infect Dis* 2009;200(6):841–8. [DOI PubMed](#)
30. Loebermann M, Fritzsche C, Geerdes-Fenge H, Heijnen E, Kirby D, Reisinger EC. A phase III, open-label, single-arm, study to evaluate the safety and immunogenicity of a trivalent, surface antigen inactivated subunit influenza virus vaccine produced in mammalian cell culture (Optaflu®) in healthy adults. *Infection* 2019;47(1):105–9. [DOI PubMed](#)
31. Nolan T, Chotpitayasonndh T, Capeding MR, Carson S, Senders SD, Jaehnig P, de Rooij R, Chandra R. Safety and tolerability of a cell culture derived trivalent subunit inactivated influenza vaccine administered to healthy children and adolescents: A Phase III, randomized, multicenter, observer-blind study. *Vaccine* 2016;34(2):230–6. [DOI PubMed](#)
32. Bencharitwong R, Leonard S, Tsai T, Nowak-Węgrzyn A. In vitro assessment of the allergenicity of novel MF59-adjuvanted pandemic H1N1 influenza vaccine produced in dog kidney cells. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8(7):863–5. [DOI PubMed](#)
33. Wanich N, Bencharitwong R, Tsai T, Nowak-Węgrzyn A. In vitro assessment of the allergenicity of a novel influenza vaccine produced in dog kidney cells in individuals with dog allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(5):426–33. [DOI PubMed](#)
34. Harding AT, Heaton NS. Efforts to improve the seasonal influenza vaccine. *Vaccines (Basel)* 2018 Mar;6(2):19. [DOI PubMed](#)
35. Lin Y, Wharton SA, Whittaker L, Dai M, Ermetal B, Lo J, Pontoriero A, Baumeister E, Daniels RS, McCauley JW. The characteristics and antigenic properties of recently emerged subclade 3C.3a and 3C.2a human influenza A(H3N2) viruses passaged in MDCK cells. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11(3):263–74. [DOI PubMed](#)
36. Renschmidt C, Wichmann O, Harder T. Frequency and impact of confounding by indication and healthy vaccinee bias in observational studies assessing influenza vaccine effectiveness: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2015 Oct;15(429):429. [DOI PubMed](#)
37. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2020-2021: Déclaration supplémentaire – Vaccins antigrippaux issus de cultures cellulaires de mammifères. Ottawa (ON) : ASPC; 2020. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-ccni/vaccins-antigrippaux-issus-cultures-cellulaires-mammiferes.html>

Voulez-vous devenir pair examinateur?

Communiquez avec l'équipe de rédaction du RMTc :
phac.ccdr-rmtc.aspc@canada.ca

RMTc RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA