

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

Recommandations relatives au vaccin antigrippal trivalent contenant l'adjuvant MF59 (Fluad[®])

Déclaration supplémentaire sur le vaccin contre la grippe saisonnière de 2011-2012

Préambule

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans les domaines de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans le présent document reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce dernier à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par les fabricants de vaccins au Canada. Les fabricants ont fait approuver leurs vaccins et en ont démontré l'innocuité et l'efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

[†] La présente déclaration a été rédigée par l'ACMTS et approuvée par le CCNI.

* **Membres** : D^{re} J. Langley (présidente), D^{re} B. Warshawsky (vice-présidente), D^r C. Cooper, D^{re} N. Crowcroft, M^{me} A. Hanrahan, D^{re} B. Henry, D^{re} D. Kumar, D^{re} S. McNeil, D^{re} C. Quach-Thanh, D^r B. Seifert, D^{re} D. Skowronski, D^{re} W. Vaudry, D^r R. Warrington

Représentants de liaison : D^r J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), D^{re} A. Mawle (U.S. Centers for Disease Control and Prevention), D^{re} Heather Morrison (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D^{re} A. Opavsky (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie), M^{me} S. Pelletier (Association pour la prévention des infections à l'hôpital et dans la communauté), M^{me} K. Pielak (Coalition canadienne des infirmières et infirmiers pour l'immunisation), D^r P. Plourde (Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages), D^{re} S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada), D^{re} M. Salvadori (Société canadienne de pédiatrie), D^{re} V. Senikas (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), D^{re} N. Sicard (Association canadienne de santé publique)

Représentants d'office : Lcol (D^r) J. Anderson (ministère de la Défense nationale), D^r Ezzat Farzad (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits – Bureau de la médecine communautaire), D^r A. Klein (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques), D^r J. Laroche (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), D^{re} B. Law (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), M^{me} D. Poulin (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), D^r M. Tepper (ministère de la Défense nationale)

Autres membres du Groupe de travail sur la grippe : D^r P. Van Buynder, D^{re} B. Cholin, D^r G. DeSerres, D^r I. Gemmill, D^{re} S. Halperin

I. Introduction

En février 2011, Fluad® (Novartis), un vaccin antigrippal trivalent inactivé (VTI) sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59C.1¹, a été approuvé au Canada pour l'immunisation active des adultes de 65 ans et plus contre la grippe causée par les souches spécifiques du virus grippal contenues dans le vaccin. Il s'agit du premier vaccin contre la grippe saisonnière au Canada à renfermer un adjuvant et il sera utilisé à l'automne 2011 prochain. Fluad® a été homologué en Europe en 1997 et y est depuis utilisé à grande échelle chez les adultes de 65 ans et plus.

Ce supplément à la déclaration du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) sur le VTI contre la grippe saisonnière de 2011-2012 fournira :

- des informations sur le VTI contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®)

¹ L'adjuvant MF59C.1 représente la deuxième génération de l'adjuvant MF59; du citrate a été ajouté pour en améliorer la stabilité⁽²⁾. Le terme MF59 est souvent utilisé dans les études cliniques et la littérature pour décrire l'adjuvant contenu dans Fluad®. Dans le présent document, MF59 référerà à l'adjuvant MF59C.1.

II. Méthodes

Les détails concernant le processus fondé sur des preuves utilisé par le CCNI pour rédiger cette déclaration sont décrits dans le document « *Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes : Méthodes du CCNI, janvier 2009, RMTC* », accessible à l'adresse suivante : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/acs1/index-fra.php>. Avant de procéder à la recension des écrits, le CCNI a passé en revue certains points clés proposés par le Groupe de travail sur la grippe, notamment les considérations relatives au fardeau de la maladie à prévenir et la/les population(s) cible(s) à traiter, l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité théorique et réelle du vaccin; les calendriers de vaccination, et autres aspects de la stratégie générale d'immunisation. Cette synthèse des connaissances a été préparée par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et

- des recommandations sur l'utilisation de Fluad®

Pour plus de détails sur l'épidémiologie de la grippe et les groupes pour qui un vaccin antigrippal est recommandé durant la saison 2011-2012, prière de consulter la déclaration de 2011-2012 du CCNI sur le vaccin trivalent contre la grippe saisonnière.

Recommandations

- Le CCNI recommande l'usage de Fluad® pour la prévention de la grippe chez les adultes de 65 ans et plus (recommandation du CCNI de catégorie A).
- Le CCNI conclut pour le moment que les preuves sont insuffisantes pour recommander l'usage préférentiel de Fluad® plutôt que des autres VTI actuellement autorisés au Canada (recommandation du CCNI de catégorie I).

a été supervisée par le Groupe de travail. Ce supplément reflète la littérature publiée en date du mois de mars 2011. Après avoir procédé à l'évaluation critique de chacune des études, des tableaux résumant la qualité des données probantes évaluées au moyen du classement hiérarchique méthodologique du CCNI (tableau 8) ont été préparés, puis des recommandations sur l'usage des vaccins ont été proposées. La présidente du Groupe de travail (Dre Nadine Sicard) a présenté les données probantes et proposé les recommandations au CCNI le 1er juin 2011. À la suite d'un examen approfondi des données probantes et de consultations lors de la réunion du CCNI du 1er juin 2011, le comité a adopté certaines recommandations spécifiques. Les différents points importants à considérer, les raisons sous-tendant certaines décisions particulières ainsi que les lacunes dans les connaissances sont décrits dans le texte.

III. Épidémiologie

Un résumé de l'épidémiologie de la saison grippale 2010-2011 est inclus dans la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012.

IV. Vaccin

IV.1. Préparation(s) homologuée(s) au Canada

Fluad® est un vaccin sous-unitaire trivalent inactivé contre la grippe auquel l'adjuvant MF59 a été ajouté. Il est offert sous forme de suspension stérile blanche laiteuse dans une seringue préremplie pour injection intramusculaire. Les antigènes viraux contenus dans Fluad® sont conformes aux exigences actuelles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour l'hémisphère Nord. La revaccination annuelle au moyen d'un vaccin antigrippal est recommandée, car l'immunité diminue avec le temps et les souches circulantes du virus de la grippe changent habituellement d'une année à l'autre.

La vaccination annuelle contre la grippe au moyen de Fluad® consiste à administrer une dose de 0,5 mL aux adultes âgés de 65 ans et plus. Chaque dose de 0,5 mL contient 15 µg d'hémagglutinine (H) de chacune des souches A (H1N1), A (H3N2) et B de la grippe, lesquelles sont cultivées dans des œufs de poule embryonnés, sont inactivées par l'ajout de formaldéhyde, puis additionnées de l'adjuvant MF59.

L'adjuvant MF59 est une émulsion de type huile dans l'eau homologuée comme adjuvant vaccinal à utiliser chez les humains⁽¹⁾. Il se présente sous forme de petites microvésicules (~ 160 nm de diamètre) composées de squalène, de polysorbate 80, de trioléate de sorbitan, de citrate trisodique dihydraté, d'acide citrique monohydraté et d'eau⁽²⁾.

Les vaccins sous-unitaires sont des produits hautement purifiés qui contiennent l'antigène de surface uniquement, la plupart (sinon la totalité) des composants viraux internes ayant été éliminés comparativement aux vaccins à virion fragmenté. Ces deux types de vaccins sont standardisés et ont la même teneur en H (15 µg pour chaque souche). La quantité de neuramidase dans les vaccins n'est pas standardisée. Le procédé de fabrication de Fluad® peut

laisser des résidus à l'état de traces, notamment du sulfate de kanamycine, du sulfate de néomycine, du formaldéhyde, des protéines de poule, du bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB), du saccharose ainsi que du sulfate de baryum. Fluad® ne renferme pas de thimérosal. Le piston de la seringue est dépourvu de latex, et Fluad® est considéré sans danger pour les personnes souffrant d'une allergie au latex⁽³⁾.

Le contenu antigénique de Fluad® est équivalent à celui d'Agrippal®, un autre VTI sous-unitaire fabriqué par Novartis, maintenant commercialisé et approuvé pour utilisation au Canada sous le nom d'Agriflu®.

IV.2. Efficacité théorique chez les adultes de 65 ans et plus

À ce jour, aucune étude évaluant l'efficacité théorique de Fluad® n'a été publiée. L'efficacité théorique générale des vaccins antigrippaux inactivés est examinée plus en détail dans la déclaration sur le VTI pour la saison 2011-2012.

IV.2.1 Efficacité réelle chez les adultes de 65 ans et plus

Trois articles évaluant l'efficacité du vaccin Fluad® ont été retracés : une étude d'observation non contrôlée comparant Fluad® avec un vaccin sous-unitaire sans adjuvant (Agrippal®); trois études cas/témoins décrites dans un article, et une quatrième étude cas/témoins dans un autre article⁽⁶⁾, toutes publiées par le même auteur, ont évalué l'efficacité réelle du Fluad® au chapitre de la prévention des hospitalisations chez les personnes âgées comparativement aux personnes qui n'avaient pas été vaccinées. Ces études sont résumées au tableau 8. En outre, une étude d'observation de cohorte non publiée a comparé l'efficacité de Fluad® avec celle d'Agrippal®.

Une étude d'observation non contrôlée effectuée par Iob et coll. (2005) a évalué l'efficacité réelle de Fluad® chez 3 173 personnes (3,65 % < 65 ans; âge moyen de 85 ± 10 ans) qui résidaient dans 25 établissements de soins de longue durée. La population de l'étude comprenait 2 965 personnes vaccinées (93,44 %; 1 487 par Fluad® et 1 478 par le vaccin sous-unitaire sans adjuvant Agrippal S1®). Un syndrome grippal (SG) clinique a été observé sans confirmation en laboratoire. Les résidents n'avaient reçu aucun vaccin (refus), avaient reçu le vaccin avec MF59 ou le vaccin sans adjuvant. C'était l'établissement qui choisissait le vaccin et tous les résidents à l'intérieur de chaque établissement ont soit reçu le vaccin choisi par l'établissement ou ont refusé d'être vaccinés; nous ne connaissons pas les raisons pour lesquelles un produit particulier a été choisi par l'établissement. En tout, 16,9 % des résidents vaccinés ont présenté un SG comparativement à 30,4 % des personnes non vaccinées (l'efficacité réelle (ER) de n'importe lequel des vaccins était de 54 %). L'ER du vaccin contenant l'adjuvant MF59 s'établissait à 94 %, mais les intervalles de confiance étaient assez larges (47-100 %), et celle du vaccin sans adjuvant était de 24,5 % (IC à 95 % : 0-45 %). Lorsque les données ont été stratifiées pour la présence d'une maladie chronique (traitement actuel ou antécédents d'hospitalisation pour une maladie rénale, cardiaque ou pulmonaire), les auteurs ont constaté que Fluad® prévenait de façon plus efficace le SG qu'Agrippal S1® chez les patients souffrant d'une maladie respiratoire ou cardiaque, les rapports de cotes étant plus élevés que dans l'analyse non stratifiée.

Cette étude comportait plusieurs lacunes méthodologiques importantes. La décision concernant le vaccin qui serait utilisé par un établissement n'a pas été prise au hasard et a été laissée à la discrétion de l'établissement. L'état de santé des résidents dans chacun des groupes de vaccinés n'a pas été communiqué de sorte qu'il est impossible d'évaluer les différences potentielles importantes entre les groupes. Dans cet essai, l'efficacité réelle signalée concernait le SG et non la grippe confirmée en laboratoire. La survenue d'éclotions de grippe dans les établissements participants n'a pas été signalée, et il est donc difficile d'interpréter les estimations relatives à l'efficacité réelle du vaccin vu que la proportion de cas de SG causés par la grippe peut avoir varié considérablement d'un établissement à l'autre. Et surtout, l'ER signalée de 94 % pour Fluad® semble improbable vu qu'une bonne part des SG ne

sont pas dus à la grippe même durant les saisons grippales. De même, l'efficacité réelle du vaccin sous-unitaire sans adjuvant peut être sous-estimée si une proportion plus forte de SG dans les établissements utilisant ce vaccin n'était pas due à la grippe. À cause de ces limites, il faut interpréter avec prudence les résultats de cette étude.

Puig-Barbera et coll. (2007) ont réalisé une série de trois études cas/témoins pour évaluer l'efficacité réelle de Fluad® par rapport à l'absence de vaccin en ce qui concerne la prévention des hospitalisations pour une pneumonie, du syndrome coronarien aigu (SCA) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les personnes âgées (≥ 65 ans) qui vivaient dans la communauté entre novembre et mars de la saison grippale 2004-2005. Les résultats ont été ajustés pour tenir compte des facteurs de confusion potentiels, notamment les maladies concomitantes, l'état fonctionnel, le tabagisme, l'utilisation des soins de santé, la vaccination contre le pneumocoque et la vaccination du soignant habituel. La vaccination ne semblait avoir eu aucun impact sur le taux d'hospitalisation attribuable à la pneumonie, aux AVC ou au SCA en dehors de la saison grippale. Durant les périodes où le virus grippal circulait dans la collectivité, le rapport de cotes ajusté chez les participants qui avaient reçu le vaccin contenant l'adjuvant MF59® était de 0,13 (IC à 95 % : 0,03-0,65) pour le SCA, de 0,07 (0,01-0,48) pour les AVC et de 0,31 (0,14-0,71) pour la pneumonie, ce qui se traduit par une efficacité estimative du vaccin de 87 % contre le SCA, de 93 % contre les AVC et de 69 % contre la pneumonie. Comme il ne s'agissait pas d'un essai comparatif randomisé, une confusion et des biais sont possibles. Les auteurs ont tenté de tenir compte du plus grand nombre de facteurs de confusion possible (notamment du biais d'indication) dans l'analyse. Bien que l'efficacité de Fluad® pour la prévention des hospitalisations dues à la pneumonie, au SCA et aux AVC puisse être surestimée compte tenu de ce risque de biais, les résultats sont plausibles sur le plan épidémiologique et biologique et concordent avec d'autres données publiées indiquant que la vaccination contre la grippe contribue à prévenir les problèmes de santé étudiés. Une quatrième étude cas/témoins effectuée par Puig-Barbera et coll. en 2004⁽⁶⁾ pour la période s'étendant de novembre 2002 à mars 2003 a également montré que Fluad® avait une efficacité de 48 % au chapitre de la réduction des admissions aux urgences pour une pneumonie.

Comme aucun vaccin comparateur n'a été utilisé dans les études de Puig-Barbera, les avantages additionnels associés à l'utilisation d'un vaccin avec adjuvant par rapport à des vaccins sans adjuvant ne peuvent être évalués.

Une étude de cohorte non publiée qui a été réalisée par Mannino et coll. en 2011⁽⁷⁾, aussi connue sous le nom de l'étude LIVE (Lombardy Influenza Vaccine Effectiveness), s'est déroulée pendant trois saisons grippales consécutives (2006-2008) en Italie. Cette étude a évalué l'efficacité réelle de Fluad® et d'un vaccin sous-unitaire sans adjuvant Agrippal® comme moyen de prévenir les hospitalisations dues à la grippe et à la pneumonie chez 107 661 sujets âgés (≥ 65 ans), équivalant à 170 988 personnes-saisons d'observation. Les participants inclus ont reçu soit Fluad® ou Agrippal® (administrés par des omnipraticiens ou les autorités sanitaires locales) et ont signé un consentement éclairé avant d'être vaccinés. On ignore cependant comment les patients ont été sélectionnés pour recevoir Fluad® ou Agrippal®. Après exclusion des valeurs aberrantes (non définies dans les renseignements disponibles), il restait 164 007 personnes-saisons pour l'analyse. Durant le pic de la saison grippale, 115 hospitalisations dues à une grippe ou une pneumonie pour 84 564 personnes-saisons (0,136 %) ont été comptabilisées dans le groupe ayant reçu Fluad® et 112 hospitalisations attribuables à une grippe ou à une pneumonie pour 79 443 personnes-saisons (0,141 %) dans le groupe ayant reçu Agrippal®. Durant la saison grippale, on n'a relevé aucune différence significative dans la réduction du risque d'hospitalisation sur la base de l'estimation brute [risque relatif (RR) 0,96; IC à 95 % : 0,74-1,25]. Les participants dans la cohorte ayant reçu Fluad® présentaient un plus grand nombre de maladies concomitantes et des antécédents de maladies graves que ceux dans la cohorte Agrippal®; après correction pour tenir compte des facteurs possibles de confusion, on a observé une réduction des hospitalisations pour une grippe et une pneumonie durant la saison grippale dans le groupe Fluad® par rapport au groupe Agrippal® (RR 0,77; IC à 95 % 0,59-0,99). Durant la période où le virus grippal était le plus susceptible de circuler, l'usage de Fluad® était associé à une réduction estimative de 23 % des hospitalisations pour une pneumonie et une grippe comparativement au vaccin sans adjuvant. Aucune différence entre Fluad® et Agrippal® n'a été relevée dans

l'analyse ajustée en dehors de la saison grippale. L'incidence relativement faible des hospitalisations (112-115) dans ces vastes cohortes (79 443-84 564 personnes-saisons) soulève des questions quant à la signification de tout avantage observé de Fluad® par rapport au vaccin sans adjuvant comme moyen de prévenir les hospitalisations. Vu que l'information provient d'exposés et de communications personnelles et n'a pas été publiée, il faut faire preuve de prudence dans l'interprétation des résultats en attendant que l'étude ait fait l'objet d'une évaluation critique complète et d'un examen par un comité de lecture.

IV.3 Immunogénicité

IV.3.1 Mécanisme d'action de l'adjuvant

Le mécanisme d'action de l'adjuvant MF59® n'a pas été entièrement élucidé. Certains ont laissé entendre qu'il facilite l'internalisation de l'antigène par les cellules dendritiques. Des études menées sur des animaux démontrent que l'administration de l'adjuvant MF59 déclenche une cascade d'événements stimulant l'immunité et induit un afflux important de macrophages et de monocytes au point d'injection, ce qui favorise par la suite la différenciation des monocytes en cellules dendritiques. Par conséquent, l'un des effets de l'adjuvant MF59® est de stimuler l'immunité locale au point d'injection en favorisant la production de médiateurs immunitaires dans les fibres musculaires^(1,2). C'est l'hypothèse avancée pour expliquer le mécanisme par lequel l'adjuvant améliore et élargit la réponse immunitaire.

IV.3.2 Immunogénicité chez les adultes de 61 ans et plus

Dans des essais cliniques de Fluad®, les titres moyens géométriques au test d'inhibition de l'hémagglutinine (TMG IH) constituaient le critère principal d'évaluation de la réponse immunitaire. Les TMG IH produits par Fluad® ont été comparés avec ceux produits par le vaccin antigrippal témoin administré par voie intramusculaire. En outre, la réponse immunitaire obtenue au moyen du vaccin Fluad® a été évaluée à l'aide des critères d'immunogénicité de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) (tableau 1). L'EMA exige qu'au moins un des critères soit respecté *pour chaque souche* avant d'homologuer chaque année un vaccin antigrippal spécifique destiné à des groupes d'âge prédéfinis.

L'immunogénicité de Fluad® a été évaluée pour deux groupes de vaccinés : les adultes de 61 ans et plus et les adultes de 18 à 60 ans. Certaines des études examinées peuvent porter sur des participants dont l'âge chevauche ces deux groupes;

les sujets ont donc été classés dans le groupe d'âge pertinent en fonction de l'âge de la majorité des participants et de l'objectif de l'étude.

Tableau 1 : Critères d'immunogénicité de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) en vue de l'homologation annuelle des vaccins antigrippaux au moyen du test d'IH (inhibition de l'hémagglutinine) et de l'HRS (hémolyse radiale simple).

Critère	Définition	≥ 60 ans
Séroconversion ou augmentation significative du titre	<p><i>Test d'IH :</i> Pourcentage de vaccins produisant des titres pré-vaccination de < 10 et post-vaccination ≥ 40 OU ≥ 10 et au moins une multiplication par 4 du titre après la vaccination</p> <p><i>Méthode de l'HRS :</i> Pourcentage de vaccins produisant un titre négatif avant la vaccination et une zone d'hémolyse ≥ 25 mm² après la vaccination OU une augmentation ≥ 50 % de la zone d'hémolyse après la vaccination</p>	> 30 %
Séroprotection	<p>Pourcentage de vaccinés qui ont obtenu un titre IH de ≥ 40 après la vaccination</p> <p>OU</p> <p>Zone d'HRS > 25 mm²</p>	> 60 %
Augmentation des titres moyens géométriques	Ratio post/pré-vaccination des TMG	> 2,0

Pour recueillir des données sur l'immunogénicité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus, deux méta-analyses ont été retracées, 16 ECR^(12,27) et deux études de cohortes^(28,29). Les deux méta-analyses, réalisées par Banzhoff et coll. (2003) et Podda (2001), ont passé en revue les données d'essais relatives à la première année et à plusieurs années, respectivement, obtenues dans le cadre d'un programme clinique intégré. Il convient de noter que ces méta-analyses s'inscrivaient dans un programme de développement clinique intégré du fabricant et ne constituaient donc pas des recensions systématiques. Les données sur l'immunogénicité de Fluad® chez des adultes de 61 ans et plus sont présentées au tableau 8.

Les vaccins comparateurs mentionnés dans les méta-analyses comprenaient divers vaccins sous-unitaires sans adjuvant ainsi que des vaccins à virion fragmenté (Agrippal S1®, Influvac®, FluShield®, Vaxigrip®, Alpharix® et Fluvirin®).

Les données regroupées des 13 essais cliniques sur la première vaccination rapportées dans les méta-analyses ont montré que Fluad® est plus immunogène que les vaccins sans adjuvant contre les trois antigènes (B, A/H3N2 et A/H1N1), en particulier chez les sujets âgés souffrant d'une maladie chronique. Les TMG au jour 0 étaient similaires dans les deux groupes. Le tableau 2 présente les TMG ainsi que les ratios des TMG (RMG) contre les trois antigènes pour Fluad® et les vaccins comparateurs selon l'état de santé des sujets. Fluad® a induit une augmentation plus significative des TMG que les vaccins comparateurs contre l'antigène B (chez les sujets avec ou sans maladies concomitantes), l'antigène A/H3N2 (avec ou sans maladies concomitantes) et contre l'antigène A/H1N1 (avec maladies concomitantes). La comparaison des groupes selon l'état de santé des sujets a montré que les RMG chez les sujets atteints d'une maladie concomitante étaient plus élevés que chez ceux qui ne souffraient pas d'une maladie concomitante, ce qui témoigne

de l'effet additionnel de Fluad®, en particulier contre l'antigène A/H3N2 ($p = 0,004$) et l'antigène B ($p = 0,065$). Les RMG respectifs pour les sujets qui souffraient et ne souffraient pas d'une maladie concomitante étaient de 1,37 et de 1,17 contre l'antigène B ($p = 0,065$), 1,43 et 1,18 contre A/H3N2 ($p = 0,004$) et 1,17 et 1,10 contre A/

H1N1 ($p = 0,41$). Les auteurs ont conclu que chez les sujets âgés (≥ 65 ans) qui présentaient ou non une maladie concomitante sous-jacente, Fluad® produisait une réponse immunitaire plus forte que les vaccins sans adjuvant, comme l'ont démontré les TMG et les RMG post-vaccination, en particulier contre les souches A/H3N2 et B.

Tableau 2 : TMG et RMG contre les antigènes B, A/H3N2 et A/H1N1, selon l'état de santé des sujets

Antigène	TMG au jour 28		RMG	Valeur de p (dans chaque groupe)	Valeur de p (selon l'état de santé)
	Fluad®	Comparateur			
B					
Avec maladies concomitantes	202	147	1,37	< 0,001	
Sans maladies concomitantes	168	144	1,17	0,003	0,065
A/H3N2					
Avec maladies concomitantes	260	182	1,43	< 0,001	
Sans maladies concomitantes	198	167	1,18	0,002	0,004
A/H1N1					
Avec maladies concomitantes	268	228	1,17	< 0,001	
Sans maladies concomitantes	212	191	1,10	0,068	0,41

TMG : titres moyens géométriques; RMG : ratios des TMG pour Fluad® et un vaccin comparateur

Parmi les ECR examinés, 10 ont comparé Fluad® avec les vaccins sous-unitaires sans adjuvant [Agrrippal® (Chiron/Novartis)^(12,13,18-22,25,29) et Influvac® (Solvay Pharmaceuticals)]; une a comparé Fluad® avec un vaccin à virus entier [Inflexal® Berna (Berna Biotech Co.)] et huit ont comparé Fluad® avec des vaccins à virion fragmenté [Mutagrip® (Sanofi-Aventis), Begrivac® (Wyeth), Fluarix™ (GlaxoSmithKline), Vaxigrip® (Sanofi-Aventis) et le vaccin intradermique Intanza®. (sanofi-pasteur)]. Les données d'au moins cinq de ces études ont été incluses dans les méta-analyses mentionnées ci-dessus^(16,18,19,22,30). Bien qu'il n'existe pas au Canada de préparations vaccinales à base de virosomes, des comparaisons de Fluad® avec ce type de vaccin [Inflexal® V (Berna Biotech Co.)^(14,16,23,24), Invivac® (Solvay Pharmaceuticals)] sont présentées dans les études énumérées au tableau 8. La population étudiée était composée de sujets âgés qui souffraient ou non d'une maladie sous-jacente^(10,11,14,17,19,23) ou dont l'état de santé n'était pas connu^(24,25,29,30), de patients atteints d'une

maladie pulmonaire obstructive chronique⁽²⁰⁾ ou de sujets âgés en santé^(12,13,18,21,22,26,27). Une étude de cohorte a évalué l'impact des stéroïdes à action générale sur l'immunogénicité de Fluad® chez des patients âgés atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)⁽²⁸⁾.

Fluad® et les vaccins à virion fragmenté :

Toutes les études ont montré que Fluad® et les vaccins à virion fragmenté respectent les critères d'immunogénicité de l'EMEA, comme l'illustrent les taux de séroconversion, les taux de séroprotection et les TMG et les RMG post-vaccination. Le tableau 3 résume les données sur la réponse immunitaire (TMG post-vaccination et taux de séroprotection) associée à Fluad® et aux vaccins à virion fragmenté contre des souches homologues et hétérologues. Dans les études portant sur des personnes âgées présentant ou non une maladie sous-jacente, aucune sous-analyse n'a été effectuée pour évaluer les différences potentielles dans le résultat clinique entre ces groupes.

Comparativement à Mutagrip®, Fluad® était en général plus immunogène et a induit des TMG post-vaccination plus élevés contre les trois souches. La signification statistique a été atteinte pour les souches A/H3N2 et B dans un essai où les participants n'étaient pas protégés contre au moins une souche du virus grippal au début de l'étude, pour A/H3N2 et A/H1N1 dans un second essai, mais n'a pas été atteinte pour aucune des trois souches dans un troisième essai. Les participants à ce troisième essai⁽¹⁶⁾ ont subi ultérieurement un autre test d'immunogénicité contre les souches homologues et hétérologues de 2006-2007⁽¹⁴⁾. Les sujets dans le groupe Mutagrip® étaient généralement en meilleure santé que ceux dans le groupe Fluad®, 60,2 % et 87,5 % des participants indiquant au moins une maladie sous-jacente, respectivement. Fluad® a induit une réponse immunitaire plus forte et plus large chez les sujets âgés souffrant d'une maladie chronique que Mutagrip®, les TMG étant significativement plus élevés contre A/H3N2 ($p < 0,01$) et A/H1N1 ($p < 0,01$).

Une réactivité croisée a également été observée lorsqu'on comparait Fluad® avec Bengrivac®. Le premier a produit des TMG plus élevés que Bengrivac® contre la souche hétérologue A/H3N2 (A/Wyoming) qui circulait une année après la vaccination ($p = 0,0064$), bien que les deux vaccins aient conféré les mêmes taux de séroprotection élevés contre la souche homologue (A/Panama)⁽²⁹⁾. Comparativement à Vaxigrip®, Fluad® produisait des TMG post-vaccination plus élevés contre les trois souches chez les sujets âgés en santé de 65 ans et plus⁽²⁶⁾. Les ratios des TMG post-vaccination et des TMG pré-vaccination étaient similaires pour les deux vaccins contre la souche A/H3N2, mais étaient plus élevés pour Fluad® contre les souches A/H1N1 et B. Une analyse de non-infériorité a montré que Vaxigrip® était équivalent à Fluad® en ce qui concerne les taux de séroprotection et les taux de séroconversion contre la souche A/H3N2, mais que Fluad® était plus immunogène contre les deux autres souches (A/H1N1 et B) chez les sujets de < 75 ans. Chez ceux de 75 ans ou plus, Fluad® était plus immunogène que Vaxigrip® contre les trois souches⁽²⁶⁾.

En revanche, Fluarix™ était associé à des TMG post-vaccination plus élevés contre les souches A/H1N1 ($p < 0,0001$) et A/H3N2 ($p < 0,0001$), alors que Fluad® a produit des TMG plus élevés contre la souche B (différence non significative). Après l'administration des deux vaccins, les titres contre les trois souches étaient plus élevés (multiplication par plus de 10) qu'avant la vaccination. Les données ont été recueillies sur une période allant jusqu'à huit mois après la vaccination; durant cette période, les taux de séroprotection élevés conférés par les deux vaccins ont été maintenus, bien qu'une certaine diminution de l'immunité ait été observée. En ce qui concerne le taux de séroconversion un mois après la vaccination, Fluarix™ était associé à un taux plus élevé contre A/H1N1 (74,8 % pour Fluarix™ vs 70,2 % pour Fluad®), Fluad® à un taux plus élevé contre la souche A/H3N2 (69,5 % pour Fluad® vs 67,4 % pour Fluarix™) et B (80,4 % pour Fluad® vs 78,0 % pour Fluarix™). Jusqu'à huit mois après la vaccination, Fluad® a produit des titres plus élevés contre la souche B, des titres similaires contre A/H3N2 et des titres plus faibles contre A/H1N1 comparativement à Fluarix™. Les auteurs ont conclu que le vaccin à virion fragmenté (Fluarix™) était plus immunogène que le vaccin contenant l'adjuvant MF59® (Fluad®) contre A/H1N1 et A/H3N2.

Un essai randomisé de phase III chez des adultes de 65 ans et plus a comparé Intanza® à Fluad®. Dans cet essai, deux méthodes d'évaluation de l'immunogénicité ont été utilisées : l'inhibition de l'hémagglutinine (IH) et l'hémolyse radiale simple (HRS). Les échantillons ont été prélevés avant la vaccination et 21 jours après. La non-infériorité a été définie comme une limite supérieure des IC à 95 % pour les ratios des TMG post-vaccination (vaccin contenant un adjuvant/intradermique) de < 1,5 contre les trois souches.

Les critères de non-infériorité des TMG pour Intanza® ont été satisfaits pour les trois souches avec la méthode HRS et pour les souches H1N1 et B seulement avec la méthode IH. Les ratios des TMG post-vaccination (Fluad®/Intanza®) calculés à l'aide des méthodes IH et HRS, respectivement, étaient 1,13 (0,95, 1,34) / 1,16 (1,00, 1,34) contre A/H1N1; 1,31 (1,13, 1,53) / 1,18 (1,03, 1,34) contre A/

H3N2; et 1,08 (0,95, 1,23) / 1,03 (0,91, 1,17) contre la souche B. La supériorité d'Intanza® n'a pas été évaluée à l'aide de la méthode IH vu qu'une non-infériorité n'avait pas été démontrée contre les trois souches. La supériorité a été évaluée à l'aide de la méthode HRS mais n'a été démontrée contre aucune des souches. Une analyse à posteriori pour tenir compte des titres d'anticorps initiaux a mis en évidence la non-infériorité du vaccin ID tant avec la méthode IH qu'avec la méthode HRS contre les trois souches.

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de vaccinés en ce qui a trait aux ratios de TMG, des taux de séroprotection et des taux de séroconversion contre les trois souches à l'aide de la méthode IH ou HRS, sauf en ce qui concerne le taux de séroprotection contre la souche A/H1N1. Les taux de séroprotection étaient élevés dans les deux groupes, mais significativement plus élevés dans le groupe Fluad® (différence de 5,8 % (0,7, 10,9) et de 5,8 % (1,1, 10,5) à l'IH et à l'HRS, respectivement).

Lorsque la méthode d'IH était utilisée, les deux vaccins satisfaisaient aux trois critères de l'EMA pour les souches A/H1N1 et A/H3N2, au critère du RMG uniquement pour la souche B. À l'HRS, les deux vaccins respectaient tous les critères de l'EMA pour les trois souches.

Fluad® et les vaccins sous-unitaires sans adjuvant :

La plupart des études ont montré que Fluad® et les vaccins sous-unitaires sans adjuvant satisfaisaient aux critères d'immunogénicité de l'EMA, comme l'illustrent les taux de séroconversion, les taux de séroprotection et les TMG et RMG post-vaccination contre les souches homologues. Le tableau 3 résume les diverses réponses immunitaires (TMG post-vaccination) et les taux de séroprotection associés à Fluad® et aux vaccins sous-unitaires sans adjuvant contre les souches homologues et hétérologues.

Fluad® a induit des TMG post-vaccination plus élevés qu'Agrippal® contre les trois antigènes et les TMG différaient de façon significative contre une souche^(13,22,29), deux souches^(19,21) et les trois souches du virus grippal^(18,21). Fluad® a produit des taux de séroprotection plus élevés qu'Agrippal® qui étaient statistiquement significatifs dans quelques études dans le cas de l'antigène A/H3N2 seulement^(21,29) et dans le cas des antigènes A/H3N2 et B^(18,19). Dans un essai portant sur plusieurs années, Fluad® conférait une séroprotection significative contre la souche B durant la première année et contre A/H1N1 durant la 3^e année⁽²²⁾. L'immunogénicité de Fluad® à l'égard des souches hétérologues a également été évaluée. Fluad® produisait des TMG plus élevés qu'Agrippal® contre les souches qui ont circulé un et deux ans après la vaccination au moyen d'un produit contenant les souches A/H3N2^(12,13,22,29), A/H1N1⁽²²⁾, et B⁽²²⁾ recommandées par l'OMS. Fluad® était également associé à des taux de séroprotection plus élevés qu'Agrippal® contre la souche hétérologue A/H3N2^(13,29). Ainsi, comparativement à Agrippal®, Fluad® semblait posséder une plus grande immunogénicité et avoir une réactivité croisée plus large contre les souches hétérologues du virus grippal. Dans deux études, cependant, des éclosions dues à des variants antigéniques ont tout de même été détectées chez des sujets âgés même si celles-ci avaient produit des titres élevés d'anticorps croisés contre la souche hétérologue A/H3N2⁽³¹⁾ ou le virus grippal B⁽³²⁾ à l'origine d'éclosions dans leur établissement. Il apparaît donc que les anticorps à réaction croisée présentent un intérêt clinique incertain. Un essai⁽¹⁷⁾ a montré que les TMG post-vaccination associés à Fluad® et Influvac® étaient comparables. Les deux vaccins ont induit une réponse immunitaire forte et comparable, comme l'indiquent les taux de séroprotection (A/H3N2 : 100 % vs 99,2 %; A/H1N1 : 84,1 % vs 88,8 %; B : 94,4 % vs 89,6 %).

Tableau 3 : TMG et taux de séroprotection post-vaccination associés à Fluad®, aux vaccins sous-unitaires sans adjuvant et aux vaccins à virion fractionné contre les souches homologues et hétérologues chez les adultes âgés de 61 ans et plus

Étude (état de santé)	Comparateur (saison)	TMG et [taux de séroprotection, %] post-vaccination (Fluad® vs comparateur)		
		A/H3N2	A/H1N1	B
Fluad® et les vaccins fragmentés				
Baldo et coll. 2006 ⁽¹⁵⁾ (avec ou sans maladie concomitante)	Mutagrip® (2004-2005)	60,3 vs 43,5, $p < 0,05$ [90 vs 65, $p < 0,005$]	104,7 vs 120,2, n.s. [98,8 vs 98,8, n.s.]	51,5 vs 40,2, $p < 0,05$ [88 vs 74, $p < 0,005$]
Baldo et coll. 2001 ⁽¹⁶⁾ (avec ou sans maladie concomitante)	Mutagrip® (1998-1999)	48,6 vs 47,0 [79,8 vs 80,6, n.s.]	157,8 vs 123,3 [100 vs 100, n.s.]	75,6 vs 65,6 [98 vs 100, n.s.]
Baldo et coll. 2010 ⁽¹⁴⁾ (avec maladie concomitante)	Mutagrip® (1998-1999) Nouvelle analyse des sérums des sujets âgés présentant des maladies concomitantes et ayant participé à l'étude de Baldo et coll. 2001 ⁽¹⁷⁾	Fluad® a été associé à des TMG plus élevés contre la souche hétérologue de la saison 2006-2007 ($p < 0,01$) [77,8 vs 79,5, n.s.]	Fluad® a été associé à des TMG plus élevés contre la souche hétérologue de la saison 2006-2007 ($p < 0,01$) [100 vs 98,9, n.s.]	Les deux vaccins ont entraîné des TMG similaires contre la souche hétérologue de 2006-2007 (n.s.) [100 vs 97,7, n.s.]
Del Giudice et coll. 2006 ⁽²⁹⁾ (avec ou sans comorbidité)	Begrivac® (2003-2004)	Fluad® a été associé à des TMG plus élevés contre la souche hétérologue de la saison 2004-2005 ($p = 0,006$) [98,3 vs 96,7, n.s.]	Non déterminé	Non déterminé
Menegon et coll. 1999 ⁽³⁰⁾ (avec ou sans maladie concomitante)	Mutagrip® (1997-1998)	221,4 vs 153,4, $p < 0,05$ [Différence n.s.; données numériques non rapportées]	346,5 vs 227,9, $p < 0,005$ [Différence n.s.; données numériques non rapportées]	54,5 vs 49,0, n.s. [Fluad® > Mutagrip, $p < 0,05$]
Ruft et coll. 2004 ⁽²⁴⁾ (avec ou sans maladie concomitante)	Fluarix™ (2002-2003)	Fluad® a entraîné des TMG moins élevés ($p < 0,0001$) [88,4 vs 90,1, chevauchement de l'IC à 95 %]	Fluad® a entraîné des TMG moins élevés ($p < 0,0001$) [89,8 vs 93,8, chevauchement de l'IC à 95 %]	Fluad® a entraîné des TMG plus élevés (n.s.) [94,9 vs 91,2, chevauchement de l'IC à 95 %]
Squarcione et coll. 2003 ⁽²⁶⁾ (en santé)	Vaxigrip® (1998-1999)	214,3 vs 183,2 [94,0 vs 90,4, n.s.]	154,4 vs 87,1 [83,4 vs 71,6, p non rapporté]	24,0 vs 18,9 [38,0 vs 29,5, p non rapporté]
Van Damme et coll. 2010 ⁽²⁷⁾ (en santé)	Intanza®. (2007-2008)	332,8 vs 266,5 RMG : 1,25 (non-infériorité démontrée; limite supérieure de l'IC à 95 % < 1,5) [similaire; données numériques non rapportées]	121,6 vs 108,8 RMG : 1,12 (non-infériorité démontrée; limite supérieure de l'IC à 95 % < 1,5) [similaire; données numériques non rapportées]	38,9 vs 37,9 RMG : 1,03 (non-infériorité démontrée; limite supérieure de l'IC à 95 % < 1,5) [similaire; données numériques non rapportées]

Fluad® et les vaccins sous-unitaires sans adjuvant				
De Donato et coll. 1999 ⁽¹⁸⁾ (en santé)	Agrippal® (1993-1994)	331 vs 162, $p < 0,001$ [83 vs 68, $p < 0,001$]	252 vs 177, $p < 0,001$ [88 vs 80, n.s.]	137 vs 84, $p < 0,001$ [71 vs 43, $p < 0,001$]
Gasparini et coll. 2001 ⁽¹⁹⁾ (en santé)	Agrippal® (1994-1995)	103 vs 55, $p \leq 0,001$ [51 vs 34, $p \leq 0,001$]	191 vs 167, n.s. [88 vs 85, n.s.]	102 vs 70, $p \leq 0,001$ [54 vs 35, $p \leq 0,001$]
Li et coll. 2008 ⁽²¹⁾ (en santé)	Agrippal® (2005-2006)	[274,61 vs 110,85, $p < 0,001$ [88 vs 72, $p < 0,001$]	1 439,01 vs 1 197,39, $p = 0,034$ [99,7 vs 99,5, n.s.]	16,59 vs 11,95, $p = 0,0005$ [35,7 vs 28,3, n.s.]
Minutello et coll. 1999 ⁽²²⁾ (en santé)	Agrippal® (1992/1993)	189 vs 149, n.s. Fluad® a été associé à des TMG plus élevés contre les souches hétérologues de la saison 1993-1994 (75 % plus élevés) [83 vs 61, n.s.]	45 vs 31, n.s. Fluad® a été associé à des TMG plus élevés contre la souche de la saison 1993-1994* (103 % plus élevés) [22 vs 17, n.s.]	115 vs 74, $p \leq 0,005$ Fluad® a été associé à des TMG plus élevés contre la souche de la saison 1993-1994* (90 % plus élevés) [63 vs 41, $p \leq 0,05$]
Ansaldi et coll. 2010 ⁽¹²⁾ (en santé)	Agrippal® (2005-2006)	Fluad® a été associé à des TMG plus élevés contre les souches hétérologues des saisons 2004-2005 et 2006-2007 ($p < 0,05$) [les deux vaccins ont satisfait aux critères de l'EMEA]	Non déterminé	Non déterminé
Ansaldi et coll. 2008 ⁽¹³⁾ (en santé)	Agrippal® (2004-2005)	Fluad® a été associé à des TMG plus élevés contre les souches hétérologues des saisons 2005-2006 et 2007-2008 ($p < 0,05$) [les deux vaccins ont satisfait aux critères de l'EMEA]	Non déterminé	Non déterminé
Del Giudice et coll. 2006 ⁽²⁹⁾ (avec ou sans maladie concomitante)	Agrippal® (2003-2004)	Fluad® a été associé à des TMG plus élevés contre les souches hétérologues de la saison 2004-2005 ($p = 0,006$) [98,3 vs 75,9, $p = 0,0001$] pour les souches hétérologues	Non déterminé	Non déterminé
Giammanco et coll. 2005 ⁽²⁰⁾ (maladie pulmonaire obstructive chronique)	Agrippal® (2003-2004)	Différence n.s. [Différence n.s.]	Différence n.s. [Différence n.s.]	Différence n.s. [Différence n.s.]
Fluad® et les vaccins sous-unitaires sans adjuvant				
Sindoni et coll. 2009 ⁽²⁵⁾ (avec ou sans maladie concomitante)	Agrippal® (2002-2003)	378 vs 257, $p < 0,05$ [98,9 vs 98,9, n.s.]	256 vs 185, $p < 0,05$ [95,8 vs 96, n.s.]	160 vs 170, n.s. [96,6 vs 98, n.s.]
de Bruijn et coll. 2007 ⁽¹⁷⁾ (avec ou sans maladie concomitante)	Influvac® (2004-2005)	740 vs 595, n.s. [100 vs 99,2, n.s.]	109 vs 136, n.s. [84,1 vs 88,8, n.s.]	195 vs 188, n.s. [94,4 vs 89,6, n.s.]

Fluad® et les vaccins à virus entier :

Dans un essai, l'immunogénicité de Fluad® a été comparée avec celle d'un vaccin à virus entier (Inflexal® Berna); les deux vaccins ont été administrés au hasard à des sujets âgés résidant dans des centres d'accueil. Les taux de séroprotection contre la souche A/H1N1 associés à Fluad® étaient supérieurs à ceux associés à Inflexal® Berna, 4 semaines (98 % vs 73 %, $p = 0,0038$) et 12 semaines (93 % vs 58 %, $p = 0,0009$) après la vaccination. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes vaccinés pour ce qui est des souches A/H3N2 (100 % vs 97 %) et B (85 % vs 82 %). Fluad® a produit des TMG post-vaccination plus élevés qu'Inflexal® Berna contre l'antigène A/H1N1, 4 semaines (157 vs 66) et 12 semaines (124 vs 42) après la vaccination, et contre l'antigène B, 4 semaines (100 vs 63) et 12 semaines (100 vs 62) après la vaccination.

Fluad® et les patients âgés atteints d'une MPOC :

Une étude de cohorte a été menée afin d'évaluer les effets des stéroïdes à action générale sur l'immunogénicité de Fluad® chez des patients âgés atteints d'une MPOC. Ces patients qui ont reçu Fluad® durant la saison 2001-2002 ont été stratifiés en trois groupes selon leur schéma thérapeutique : stéroïdes à action générale, stéroïdes en inhalation ou aucun traitement stéroïdien (groupe témoin). Quatre semaines après la vaccination, les TMG moyens dirigés contre les trois souches ont significativement augmenté dans tous les groupes ($p \leq 0,05$). Aucune différence significative n'a cependant été observée entre les groupes pour ce qui est des TMG, des taux de séroconversion ou de séroprotection. Vingt-quatre semaines après la vaccination, les TMG moyens contre A/H1N1 et A/H3N2 étaient revenus au niveau de départ, mais sont demeurés significatifs contre l'antigène B ($p \leq 0,05$). Les auteurs ont conclu que l'usage de stéroïdes à action générale chez les patients âgés atteints d'une MPOC n'avait aucun effet sur l'immunogénicité de Fluad®.

IV.3.3 Immunogénicité chez les adultes de 18 à 60 ans

Bien que l'usage du vaccin Fluad® ait été autorisé chez les personnes de 65 ans et plus, plusieurs études ont porté sur des populations âgées de 18 à 60 ans.

Quatre ECR évaluant l'immunogénicité chez les adultes de 18 à 60 ans ont été retracés. Le résumé de chacun de ces essais sur l'immunogénicité est présenté dans le tableau 4, et des renseignements détaillés figurent au tableau 8.

L'évaluation de l'immunogénicité de Fluad® et du vaccin sous-unitaire sans adjuvant Influpozi® Biochine) chez des adultes âgés de 18 à 60 ans atteints d'une maladie chronique sous-jacente (cancer, diabète, maladie cardiaque ou pulmonaire) a fait ressortir que les deux vaccins induisent une augmentation significative des TMG contre les trois souches. Comparativement au vaccin sans adjuvant, Fluad® a produit des TMG significativement plus élevés contre les souches A/H3N2 et B. Un taux de séroprotection de > 70 % a été obtenu après l'administration de Fluad® contre les deux souches A (A/H1N1 : 97,5 % et A/H3N2 : 75 %), mais était légèrement en deçà du seuil pour la souche B (69,2 %). Un taux de séroprotection n'a été atteint avec Influpozi® que contre la souche A/H1N1 (96,6%). Un taux de séroconversion de > 40 % a été obtenu dans le cas de Fluad® contre les trois souches, alors qu'il n'a été atteint dans le cas d'Influpozi® que contre la souche A/H1N1. Les auteurs ont conclu que bien que les deux vaccins aient un bon profil d'immunogénicité, l'ajout de MF59® améliore l'immunogénicité du vaccin antigrippal sous-unitaire chez les adultes souffrant d'une maladie chronique.

Une étude n'a relevé aucune différence significative dans l'immunogénicité entre Fluad® et le vaccin à virion fragmenté sans adjuvant (Fluzone®) chez les adultes en santé. Même si les deux vaccins respectaient les critères d'immunogénicité de l'EMA, il n'y avait aucune différence significative en ce qui concerne les taux de séroprotection et les TMG post-vaccination. Pour ce qui est des taux de séroconversion, Fluad® et Fluzone® ont présenté une différence significative uniquement contre la souche B (83 % vs 71 %, $p = 0,008$). Les auteurs ont conclu qu'il n'existait que des différences mineures dans l'immunogénicité entre les deux groupes 28 jours après la vaccination. Au cours de la saison suivante, un sous-ensemble des mêmes participants a été revacciné, et une réponse immunitaire statistiquement plus forte n'a été observée que contre la souche A/H3N2 dans le groupe ayant reçu Fluad® quatre semaines après la vaccination. Le TMG était plus élevé (112 vs 71; $p < 0,001$); le pourcentage de sujets qui ont présenté une séroconversion était supérieur (55 % vs 32 %, $p = 0,0005$) et le pourcentage de sujets bénéficiant d'une séroprotection était plus important (53 % vs 26 %, $p < 0,0001$) avec Fluad® qu'avec Fluzone®, respectivement. Pour les souches A/H1N1 et B, les résultats étaient similaires dans les deux groupes.

Seules des différences mineures dans l'immunogénicité ont été observées entre les deux groupes 180 jours après l'administration de la seconde dose.

Deux études ont évalué Fluad® chez les patients séropositifs pour le VIH (Durando et coll. et Gabutti et coll.). Chez les sujets séronégatifs et séropositifs pour le VIH-1 (qui suivaient en majorité un traitement antirétroviral hautement actif (TAHA), il n'y avait pas de différence dans les taux de séroprotection et de séroconversion associés à Fluad® et à Agrippal®. Fluad® produisait des TMG post-vaccination plus élevés qu'Agrippal®, mais les différences n'étaient significatives que pour les souches A/H1N1 ($p = 0,005$) et B ($p = 0,023$) chez les sujets séronégatifs pour le VIH-1 et pour la souche A/H3N2 ($p = 0,003$) chez les sujets séropositifs pour le VIH-1. Après correction pour tenir compte de l'état immunitaire qui existait avant la vaccination, Fluad® présentait une meilleure immunogénicité qu'Agrippal® (comme le montre l'analyse des TMG), des différences significatives ayant été observées contre certaines souches virales. Vu que la méthode mathématique pour tenir compte des anticorps avant la vaccination (correction de Beyer) n'est pas actuellement une méthode établie pour les analyses portant sur les vaccins antigrippaux, on ne peut

tirer de conclusions définitives sur la portée clinique de ces résultats. Les auteurs en sont venus à la conclusion que les deux vaccins présentaient une bonne immunogénicité chez les adultes tant infectés que non infectés par le VIH-1. On ne disposait pas cependant de suffisamment de données à l'appui de la supériorité de Fluad® comparativement à Agrippal® dans la population. Les deux études ont évalué s'il y avait un effet négatif de la vaccination en se basant sur la virémie (taux d'ARN du VIH-1) ou sur le nombre de lymphocytes T CD4+, et aucun effet négatif cliniquement significatif n'a été relevé. L'étude de Durando et coll. a également évalué l'immunité à médiation cellulaire.

La réponse immunitaire à la grippe a été évaluée en mesurant les anticorps IgG et IgM chez 58 greffés du cœur choisis au hasard pour recevoir soit Fluad® ou Agrippal® un groupe non vacciné agissant comme groupe témoin⁽³⁷⁾. Les résultats concordaient avec ceux d'autres études : il n'y avait aucune différence significative dans le taux de réponse immunitaire entre le groupe ayant reçu Fluad® et celui ayant reçu Agrippal® dans cette population. Les titres moyens d'anticorps contre le virus grippal A n'ont pas été modifiés ni par Fluad® ni par Agrippal®, alors que l'immunité contre le virus grippal B s'est accrue après l'administration des deux vaccins.

Tableau 4 : TMG et taux de séroprotection post-vaccination avec Fluad® et les vaccins sous-unitaires sans adjuvant contre les souches homologues chez les adultes âgés de 18 à 60 ans

Étude (état de santé)	Comparateur (saison)	TMG et [taux de séroprotection, %] post-vaccination (Fluad® vs comparateur) environ 28 jours après la vaccination		
		A/H3N2	A/H1N1	B
Baldo et coll. 2007 (avec maladie concomitante)	Influpozzi Subunita® (vaccin sous-unitaire sans adjuvant) (2005-2006)	Supérieurs, $p < 0,001$ [75,0 % vs 57,6 %, $p = 0,002$]	Différence n.s. [97,5 % vs 96,6 %, n.s.]	Supérieurs, $p < 0,001$ [69,2 % vs 61,0 %, n.s.]
Durando et coll. 2008 (séronégatifs et séropositifs pour le VIH-1)	Agrippal (vaccin sous-unitaire sans adjuvant) (2005-2006)	n.s. chez les sujets VIH-1(-) Supérieurs, $p = 0,005$ chez les sujets VIH-1(+) [Différence n.s.; données numériques non rapportées]	Supérieurs, $p = 0,005$ chez les sujets VIH-1(-) n.s. chez les sujets VIH-1(+) [Différence n.s.; données numériques non rapportées]	Supérieurs, $p = 0,005$ chez les sujets VIH-1(-) n.s. chez les sujets VIH-1(+) [Différence n.s.; données numériques non rapportées]

Étude (état de santé)	Comparateur (saison)	TMG et [taux de séroprotection, %] post-vaccination (Fluad® vs comparateur) environ 28 jours après la vaccination		
Frey et coll. 2003 (en santé)	Fluzone (vaccin fragmenté) (1995-1996) année 1	511 vs 418, n.s. [94 % vs 91 %, n.s.]	951 vs 850, n.s. [99 % vs 95 %, n.s.]	698 vs 601, n.s. [99 % vs 97 %, n.s.]
	(1996-1997) année 2	Supérieurs, $p < 0,001$ [53 % vs 26 %, $p < 0,0001$]	216 vs 263, n.s. [79 % vs 86 %, n.s.]	160 vs 176 [73 % vs 69 %, n.s.]
Gabutti et coll. 2005 (séropositifs pour le VIH-1)	Agrippal (vaccin sous-unitaire sans adjuvant) (2002-2003)	Différence n.s. [72 % vs 74 %, n.s.]	Différence n.s. [83 % vs 100 %, n.s.]	Différence n.s. [94 % vs 89 %, n.s.]

IV.4. Administration du vaccin et calendrier vaccinal

IV.4.1 Calendrier et posologie

La dose recommandée de Fluad® est de 0,5 mL (15 µg/souche) administrée une fois par année aux adultes de 65 ans et plus. Fluad® est offert dans une seringue de verre préremplie contenant une dose unique.

IV.4.2 Voie d'administration

Fluad® devrait être administré par voie intramusculaire (IM) dans le deltoïde.

IV.5. Conditions d'entreposage

Fluad® devrait être entreposé à l'abri de la lumière à une température de 2 °C à 8 °C et ne devrait pas être congelé.

IV.6. Administration simultanée d'autres vaccins

Aucune étude n'a été réalisée sur l'administration concomitante de Fluad® et d'autres vaccins. Le CCNI déclare qu'en général, le vaccin antigrippal peut être administré en même temps que d'autres vaccins. Les injections devraient cependant se faire, si possible, dans des membres différents. Lorsque plusieurs injections sont administrées lors d'une même séance, il faudrait maintenir une distance d'au moins 2 cm entre les points d'injection sur un membre. Il faut utiliser des aiguilles et seringues différentes pour chaque injection.

IV.7. Effets secondaires

Les renseignements sur les effets secondaires suivant l'immunisation sont fournis par les essais cliniques et la surveillance passive. L'usage de Fluad® a été autorisé en

Italie en 1997, puis dans plusieurs autres pays européens; l'expérience acquise après la commercialisation est donc assez importante.

Les réactions locales (p. ex. douleur, érythème et induration) étaient significativement plus fréquentes avec Fluad® qu'avec les vaccins comparateurs sans adjuvant. Elles étaient cependant considérées comme bénignes et transitoires. Les réactions générales (myalgie, céphalées, fatigue et malaise) étaient similaires ou plus fréquentes avec Fluad® comparativement aux vaccins sans adjuvant. Les réactions étaient classées comme étant bénignes à modérées et transitoires.

Des taux similaires de réactions locales et générales ont été associés à Fluad® après la revaccination lors de saisons grippales subséquentes. Les effets secondaires graves avec Fluad® et les vaccins comparateurs étaient peu courants et leur incidence était comparable.

Par le biais de la surveillance passive, les effets secondaires après l'immunisation suivants ont été signalés : réactions locales au point d'injection (p. ex. rougeur, œdème et douleur), réactions allergiques, infection, vascularite, troubles du système nerveux (p. ex. syndrome de Guillain-Barré, myélite, névrite, convulsions et paresthésies), troubles hématologiques (thrombocytopénie transitoire) et troubles cutanés.

Un résumé détaillé des ES associés au vaccin antigrippal inactivé est présenté dans la déclaration du CCNI sur le VTI pour la saison 2011-2012. Les données sur les ES provenant d'essais cliniques de Fluad® sont résumées ci-dessous.

Les effets secondaires associés à Fluad® ont été évalués pour deux groupes de vaccinés, les adultes de 61 ans et plus et les adultes de 18 à 60 ans. Certaines des études incluses peuvent porter sur des participants dont l'âge chevauche ces groupes; ces sujets ont alors été classés dans le groupe d'âge pertinent selon l'âge de la majorité des participants et l'objectif de l'étude.

IV.7.1 Chez les adultes de 61 ans ou plus

Trois méta-analyses^(10,11,38), treize ECR^(16-27,30) et une étude de cohorte ont examiné les données portant sur une et plusieurs années, respectivement, tirées d'essais effectués dans le cadre d'un programme clinique intégré. Les données sur l'innocuité concernaient les réactions locales et générales observées durant les trois premiers jours suivant la vaccination et tout événement indésirable relevé à n'importe quel moment durant l'étude, habituellement jusqu'à 28 jours après la vaccination (tableau 8).

Réactions locales :

Toutes les méta-analyses ont inclus des essais comparant Fluad® avec des vaccins antigrippaux sans adjuvant administrés à des sujets âgés (≥ 65 ans) atteints ou non d'une maladie sous-jacente. Les vaccins comparateurs mentionnés dans les méta-analyses de Banzhoff et coll. (2003) et de Podda (2001) comprenaient des vaccins sous-unitaires et

à virion fragmenté sans adjuvant (Agrippal®S1, Influvac®, FluShield®, Vaxigrip®, Alpharix® et Fluvirin®).

Selon les données regroupées d'essais cliniques examinées par Banzhoff et coll. en 2003 (13 ECR) et Podda en 2001 (20 ECR; 13 pour la première vaccination, 5 pour la seconde vaccination et 2 pour la troisième vaccination), les réactions locales étaient plus fréquentes avec Fluad® qu'avec les vaccins comparateurs (15-32 % vs 10-14 %), en particulier la douleur (33 % vs 13 %, $p < 0,001$), l'érythème (18 % vs 13 %, $p < 0,001$) et l'induration (15 % vs 9 %, $p < 0,001$). Le tableau 5 indique certaines réactions locales observées après la première, la deuxième et la troisième vaccination. Il n'y avait pratiquement aucune différence dans les réactions locales entre Fluad® et les vaccins comparateurs après le 3^e jour. Des taux similaires de réactions locales ont été observés après la revaccination lors de saisons grippales subséquentes.

Une vaste méta-analyse effectuée par Pellegrini et coll. en 2009 portant sur une base de données intégrées de 64 essais cliniques menés entre 1992-1993 et 2007-2008 a également montré que les réactions locales étaient plus fréquentes après l'administration de Fluad®, le RR s'élevant à 1,74 (IC à 95 % 1,57-1,94) dans la population âgée (≥ 65 ans). Les réactions étaient transitoires et bénignes à modérées.

Tableau 5 : Certaines réactions locales après la première, la deuxième et la troisième vaccination

Réaction (%)	Première vaccination		Deuxième vaccination		Troisième vaccination	
	Fluad® (n = 2112)	Comparateur (n = 1437)	Fluad® (n = 492)	Comparateur (n = 330)	Fluad® (n = 150)	Comparateur (n = 87)
Douleur	32	14	27	21	28	16
Érythème	18	13	22	19	22	9
Induration	15	10	11	8	13	6

Sept des ECR examinés ont comparé Fluad® avec des vaccins sous-unitaires sans adjuvant (Influvac® et Agrippal®^(18-22,25)), un a comparé Fluad® avec un vaccin à virus entier (Inflexal®

Berna) et cinq ont comparé Fluad® avec des vaccins à virion fragmenté (Mutagrip®, Fluarix™, Vaxigrip® et le vaccin intradermique Intanza®.). Les données d'au moins

cinq de ces études ont été incluses dans les méta-analyses mentionnées ci-dessus^(16,18,19,22,30). La population âgée des ECR comprenait soit des sujets en santé^(18,19,21,22,26,27), des patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ou des sujets atteints ou non d'une maladie sous-jacente. Quatre ECR n'ont pas fait mention de l'état de santé des populations étudiées. Une étude de cohorte a examiné l'innocuité de Fluad® chez des patients âgés souffrant de MPOC, qui avaient reçu un traitement par des stéroïdes à action générale. Six ECR ont montré que les réactions locales étaient plus fréquentes avec Fluad® qu'avec Influvac® et Agrippal®^(18,19,21,22,25), en particulier la douleur, l'érythème au point d'injection et l'induration. Un ECR n'a relevé aucune différence dans les réactions locales entre Fluad® et le vaccin à virus entier Inflexal® Berna.

Lorsque Fluad® était comparé à Fluarix™, Fluad® était associé à un nombre de réactions en général plus grand ($p = 0,021$), alors que ce nombre était similaire après l'administration de Vaxigrip® dans une autre étude, sauf dans le cas de la douleur apparaissant dans un délai de 30 minutes à trois jours, qui était plus fréquente avec le vaccin Fluad® (6,6 % vs 3,9 %, $p = 0,005$). Les différences dans la fréquence des réactions entre Fluad® et Mutagrip® étaient statistiquement significatives dans une étude mais non dans l'autre. Comparativement au vaccin intradermique Intanza®, Fluad® entraînait moins souvent des réactions locales comme l'érythème, l'œdème, l'induration et le prurit. Une étude de cohorte a révélé que 21 % de tous les patients qui avaient

reçu Fluad® avaient présenté des réactions locales, qui étaient en général bénignes et transitoires. Aucune différence significative dans les réactions locales n'a été relevée entre les groupes traités par des stéroïdes à action générale, des stéroïdes en inhalation et n'ayant reçu aucun stéroïde dans l'étude qui a évalué ces populations.

Réactions générales :

Deux méta-analyses ont fait ressortir que les réactions systémiques étaient peu courantes après l'administration tant de Fluad® que des vaccins comparateurs (< 1 à 8 % vs < 1 à 4 %, respectivement). La plupart des réactions générales étaient bénignes et transitoires. Le tableau 6 présente la fréquence de certaines réactions générales après la première, la deuxième et la troisième vaccination. Une différence significative a été observée pour le malaise, les céphalées et la myalgie après la première vaccination, les taux étant plus élevés pour Fluad®, mais des taux similaires de réactions générales ont été relevés après la revaccination au cours des saisons grippales subséquentes. Il n'y avait pratiquement aucune différence dans les réactions générales entre Fluad® et les vaccins comparateurs trois jours après la vaccination.

Une méta-analyse de 64 essais cliniques menés entre 1992-1993 et 2007-2008 a révélé que les réactions générales, notamment la myalgie, les céphalées, la fatigue et le malaise, ont été plus fréquentes avec Fluad® (RR 1,29; IC à 95 % : 1,10-1,52) au sein de la population âgée (≥ 65 ans) qu'avec les vaccins antigrippaux trivalents sans adjuvant.

Tableau 6 : Certaines réactions générales après la première, la deuxième et la troisième vaccination

Réaction	Première vaccination		Deuxième vaccination		Troisième vaccination	
	Fluad® (n = 2112)	Comparateur (n = 1437)	Fluad® (n = 492)	Comparateur (n = 330)	Fluad® (n = 150)	Comparateur (n = 87)
Malaise*	6 %	4 %	8 %	7 %	7 %	3 %
Céphalées**	6 %	4 %	8 %	7 %	7 %	3 %
Myalgie***	8 %	3 %	3 %	2 %	1 %	2 %
Fièvre (≥ 38 °C)	1 %	< 1 %	1 %	1 %	1 %	0 %

Différences entre Fluad® et le vaccin comparateur pour la première vaccination seulement : * $p = 0,003$; ** $p = 0,010$; *** $p < 0,001$

Quatre ECR ont montré que les réactions générales, telles que les céphalées (10 % vs 3 %, $p < 0,05$ la deuxième année seulement dans le cadre d'un essai de trois ans) et le malaise (15 % vs 0 %, $p = 0,05$), étaient plus fréquentes avec Fluad® qu'avec les vaccins comparateurs trivalents sans adjuvant contre la grippe, alors que trois ECR^(17,19,21) ont révélé qu'il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes. Un ECR n'a relevé aucune différence dans les réactions générales associées à Fluad® et au vaccin à virus entier Inflexal® Berna. Quatre ECR comparant Fluad® avec Mutagrip®, Fluarix™ Vaxigrip®⁽²⁷⁾ n'ont mis en évidence aucune différence significative entre les groupes pour ce qui est des réactions générales. Lorsqu'on comparait Fluad® à Vaxigrip®, aucune différence significative dans les réactions générales n'a été observée entre les groupes sauf en ce qui concerne les réactions générales immédiates (0,6 % Fluad® vs 0 % Vaxigrip®, $p = 0,015$)⁽²⁶⁾. Aucune réaction générale n'a été signalée dans une étude portant sur des patients âgés atteints d'une MPOC.

Effets secondaires graves :

Les cas d'événements indésirables graves liés à la vaccination antigrippale n'ont pas été signalés dans la vaste majorité des études. Seul un cas de forte fièvre a été recensé chez une personne qui avait reçu Fluad®⁽²¹⁾. Une méta-analyse a révélé que la proportion des ES potentiellement liés à la vaccination était similaire avec Fluad® et avec les vaccins comparateurs : 4 % du jour 0 à 6 et 1 % du jour 7 à 28 dans les deux groupes.

Une méta-analyse de 64 essais cliniques menés entre 1992-1993 et 2007-2008 a montré que les ES graves (à n'importe quel moment durant l'étude, habituellement dans les 28 jours) étaient moins fréquents avec Fluad® (RR de 0,89; IC à 95 % : 0,80-0,99) dans la population âgée qu'avec les vaccins sans adjuvant lorsqu'on incluait les données de tous les essais, mais aucune différence n'était observée lorsqu'on examinait les données des essais contrôlés seulement. Pour ce qui est des ES signalés spontanément, les estimations regroupées faisaient état d'un risque significativement plus faible de maladies cardiovasculaires (RR de 0,58; IC à 95 % : 0,47-0,73), de maladies chroniques d'installation récente (RR de 0,73; IC à 95 % : 0,59-0,91) et de décès (RR de 0,70; IC à 95 % : 0,54-0,91) dans la population âgée qui avait reçu Fluad®

comparativement à celles qui avaient reçu des vaccins sans adjuvant. La proportion des hospitalisations causées par des effets secondaire n'était pas significativement différente dans les groupes de personnes âgées qui avaient reçu Fluad® ou le vaccin sans adjuvant (RR de 0,91; IC à 95 % : 0,81-1,02).

IV.7.2 Chez les adultes de 18 à 60 ans

Bien que l'usage du vaccin Fluad® ait été autorisé chez les personnes de 65 ans et plus, plusieurs études sur des populations de 18 à 60 ans ont été retracées.

Cinq ECR ont comparé Fluad® avec des vaccins sous-unitaires sans adjuvant (Influpozzi, Agrippal® et Fluzone®) et une étude rétrospective a comparé les vaccins antigrippaux contenant l'adjuvant MF59® avec des vaccins sans adjuvant. La population étudiée comptait des sujets atteints de maladies chroniques, des sujets séropositifs ou séronégatifs pour le VIH-1, des greffés du cœur, des sujets en santé et des femmes dont la grossesse n'était pas désirée. Les données sur l'innocuité comprenaient entre autres les réactions locales et générales durant les trois premiers jours suivant la vaccination et tout effet secondaire survenu à n'importe quel moment durant l'étude, habituellement dans les 28 jours suivant la vaccination (tableau 8). L'issue de la grossesse (normale, anormale, avortement provoqué) est analysée dans la section Autres considérations de la présente déclaration.

Réactions locales :

Comme dans la population âgée, les réactions locales (p. ex. douleur, érythème, induration ou chaleur) étaient plus fréquentes avec Fluad® qu'avec les vaccins comparateurs chez les adultes atteints d'une maladie chronique, ceux qui étaient séronégatifs ou séropositifs pour le VIH-1 et les adultes en santé. Les réactions ont été classées comme bénignes et transitoires.

Réactions générales :

Les réactions générales (p. ex. frissons, malaise, céphalées, fièvre ou myalgie) ne différaient pas dans les trois études mais étaient plus fréquentes dans deux autres études lorsque Fluad® était comparé à d'autres vaccins. Ces réactions étaient considérées comme bénignes et transitoires

Effets secondaires graves :

Des ES graves suivant la vaccination n'ont été observés dans aucun des ECR.

IV.8. Contre-indications et précautions

Contre-indications

Fluad® est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité connue à l'une des substances actives, à l'un des excipients (la kanamycine et au sulfate de néomycine, au formaldéhyde et au bromure de cétyltriméthylammonium (CTAB)) ou ayant déjà présenté une réaction potentiellement mortelle à un vaccin antigrippal précédemment administré.

Pour plus d'information sur l'innocuité du vaccin et l'anaphylaxie, prière de consulter le *Guide canadien d'immunisation* (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-fra.php>).

Précautions⁽²⁾

L'allergie aux œufs n'est plus considérée comme une contre-indication du vaccin antigrippal. Les personnes allergiques aux œufs peuvent être vaccinées contre la grippe sans avoir subi préalablement un test cutané; on se basera sur une évaluation du risque de réaction allergique grave pour choisir la méthode de vaccination. Pour plus de détails, prière de consulter la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012.

Une analyse des risques et avantages devrait être effectuée par des experts dans le cas des personnes ayant déjà présenté des symptômes graves au niveau des voies respiratoires inférieures (p. ex. respiration sifflante, oppression thoracique et difficulté à respirer) au cours des 24 heures suivant la vaccination contre la grippe, une réaction allergique apparente au vaccin ou tout autre symptôme (p. ex. constriction de la gorge ou difficulté à avaler) soulevant des doutes quant à l'innocuité d'une revaccination. Ce type de conseil peut être obtenu auprès des médecins hygiénistes locaux ou d'autres experts en maladies infectieuses, en allergie/immunologie et/ou en santé publique.

Les personnes présentant une maladie fébrile aiguë ou grave ne devraient pas être vaccinées tant que leurs symptômes ne se sont pas atténués. Celles qui souffrent d'une maladie fébrile bénigne non préoccupante (p. ex. une infection bénigne des voies respiratoires supérieures) peuvent recevoir un vaccin contre la grippe. Il faut éviter de perdre une occasion d'immuniser un sujet en reportant indûment la vaccination.

On ignore s'il existe un lien de cause à effet entre la vaccination antigrippale et l'augmentation du risque de récurrence du syndrome de Guillain-Barré (SGB) chez les

personnes qui ont des antécédents de SGB attribuable à n'importe quelle cause. Pour le moment, il est prudent de ne pas administrer de vaccin subséquent contre la grippe aux personnes qui ont déjà présenté un SGB dans les huit semaines suivant l'administration antérieure d'un vaccin antigrippal.

IV.9. Autres considérations

Grossesse

L'usage du vaccin Fluad® a été autorisé chez les personnes de 65 ans et plus, mais a été découragé chez les femmes enceintes. Une étude sur les femmes enceintes a cependant été retracée et est incluse ici à des fins d'exhaustivité.

Une étude rétrospective a été effectuée à partir des données provenant de la base de données sur la grossesse de Novartis Vaccins pour la période 1991-2009 chez les femmes (16-42 ans) qui avaient été exposées involontairement durant leur grossesse à des vaccins antigrippaux contenant l'adjuvant MF59® (n = 43) et à des vaccins sans adjuvant (n = 60). L'issue de la grossesse était similaire dans les deux groupes qui avaient été exposés aux vaccins avec adjuvant (Fluad®, Aflunov®, Focetria® et vaccin expérimental tétravalent avec adjuvant) et aux vaccins sans adjuvant (Agrrippal® et Optaflu®). L'issue a été classée comme normale (70 % vs 75 %), anormale (21 % vs 23 %) ou résultant en un avortement provoqué (9 % vs 2 %) dans les groupes ayant reçu le vaccin avec adjuvant et sans adjuvant, respectivement. Les différences entre les groupes n'étaient pas statistiquement significatives. Des résultats similaires ont été observés lorsque l'analyse a porté sur un intervalle d'exposition allant de 30 jours avant les dernières règles à 45 jours après.

Sujets immunodéprimés

Comme c'est le cas pour tous les vaccins, l'efficacité de Fluad® peut être plus faible dans certaines populations (p. ex. sujets immunodéprimés, ou personnes âgées) que chez les adultes en santé. La possibilité que le vaccin soit moins efficace ne devrait cependant pas empêcher de vacciner ceux qui courent un grand risque de maladies associées à l'influenza, puisque le vaccin peut quand même assurer une protection. Les données concernant les personnes séropositives au VIH sont présentées dans d'autres sections de cette déclaration.

Recommandations

1) **Le CCNI recommande l'usage de Fluad® pour la prévention de la grippe chez les adultes de 65 ans et plus (Recommandation du CCNI de catégorie A).**

L'efficacité réelle de Fluad® n'a pas été étudiée directement, mais un certain nombre d'études d'observation semblent indiquer que ce vaccin peut réduire efficacement le risque d'hospitalisation due à la grippe et à ses complications chez les personnes âgées vaccinées par rapport aux personnes non vaccinées^(5,6). Il reste que ces études comportent des lacunes méthodologiques importantes, ce qui en complique l'interprétation.

Dans des essais cliniques, Fluad® a satisfait aux critères d'immunogénicité de l'EMEA pour les vaccins antigrippaux chez les adultes de 60 ans et plus.

Le profil d'innocuité de Fluad® a également été jugé acceptable par les autorités chargées de l'homologation. La plupart des réactions étaient bénignes ou modérées et de courte durée. Comme Fluad® a été utilisé dans de nombreux autres pays en Europe depuis 1997, on dispose de données de surveillance post-commercialisation portant sur plusieurs années.

La décision d'inclure Fluad® parmi les vaccins antigrippaux offerts aux adultes de 65 ans et plus, dans le cadre de programmes provinciaux ou territoriaux publics, dépendra de plusieurs facteurs, tels que l'évaluation des coûts-avantages et d'autres facteurs opérationnels et logistiques locaux.

2) **Le CCNI conclut pour le moment que les preuves sont insuffisantes pour recommander l'usage préférentiel chez les adultes de 65 ans et plus de Fluad® plutôt que des autres VTI actuellement autorisés au Canada (Recommandation du CCNI de catégorie I).**

L'efficacité théorique de Fluad® n'a pas été étudiée directement. Une étude publiée⁽⁴⁾ et une étude inédite⁽⁷⁾ (deux études d'observation non contrôlées) ont évalué l'efficacité réelle relative de Fluad par rapport à des vaccins sous-unitaires sans adjuvant

chez les personnes âgées. Ces études comportent cependant des lacunes méthodologiques importantes qui en rendent l'interprétation difficile.

Des données probantes provenant d'essais comparatifs randomisés montrent que Fluad® a induit une immunogénicité plus importante et une réactivité croisée plus large chez des adultes de 65 ans et plus comparativement aux vaccins sous-unitaires sans adjuvant, et des résultats similaires mais moins constants pour ce qui est de l'amélioration de la réponse immunitaire ont été obtenus comparativement au vaccin à virion fragmenté, qui est le type de vaccin antigrippal utilisé le plus souvent au Canada. Les études qui comparent Fluad® au vaccin à virion fragmenté utilisent généralement comme point de comparaison le vaccin Mutagrip®, qui n'est pas offert au Canada. La seule étude⁽²⁶⁾ qui a comparé Fluad® à Vaxigrip® a mis en évidence un taux de séroprotection et de séroconversion similaire contre H3N2 et une réponse immunitaire plus forte contre H1N1 et B chez les personnes de < 75 ans qui ont reçu Fluad®. Chez les personnes de 75 ans et plus, les taux de séroprotection et de séroconversion étaient plus élevés contre les trois souches avec Fluad®. Dans un essai clinique randomisé comparant Intanza®. (VTI intradermique) avec Fluad®, Intanza®. s'est avéré non inférieur⁽²⁷⁾. La portée de ces résultats d'évaluation de l'immunogénicité en ce qui concerne l'efficacité clinique n'est pas claire et mérite d'être approfondie.

Les réactions locales, comme la douleur (32 % vs 14 %), l'érythème (18 % vs 13 %) et l'induration (15 % vs 10 %) et les réactions générales, comme la myalgie (8 % vs 3 %), les céphalées (6 % vs 4 %), le malaise (6 % vs 4 %) et la fièvre (1 % vs < 1 %), étaient plus fréquentes avec Fluad® qu'avec les vaccins sans adjuvant. Les réactions étaient cependant bénignes ou modérées et de courte durée.

Tableau 7 : Résumé des informations contenues dans la présente déclaration du CCNI

Le tableau suivant présente des informations clés destinées aux vaccinateurs.

Pour plus de détails, veuillez consulter le reste de la déclaration.

<p>1. Quoi</p> <p>a) Information de base sur la maladie (p. ex. agent, symptômes et épidémiologie)</p> <p>b) Information de base sur le vaccin (p. ex. efficacité et innocuité)</p>	<p>La grippe est une infection respiratoire causée par le virus grippal A ou B qui revient au Canada chaque année, habituellement vers la fin de l'automne et durant l'hiver. L'infection débute normalement par des maux de tête, des frissons et de la toux, suivis rapidement par de la fièvre, une perte d'appétit, des douleurs musculaires et de la fatigue, un écoulement nasal, des éternuements, des larmolements et une irritation de la gorge. Des nausées et vomissements ainsi qu'une diarrhée peuvent aussi survenir, en particulier chez les enfants.</p> <p>La plupart des personnes se rétablissent après une semaine ou dix jours. Cependant, certaines personnes, notamment les plus de 65 ans ainsi que les adultes et enfants souffrant d'une maladie chronique comme le diabète ou le cancer, risquent davantage de présenter des complications graves, comme une pneumonie. Des renseignements supplémentaires sur la grippe sont affichés sur le site Web suivant : http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vpd-mev/influenza-fra.php</p> <p>Fluad® est un vaccin antigrippal trivalent inactivé (VTI) sous-unitaire qui contient un adjuvant et s'administre par voie intramusculaire. Il peut être utilisé pour la vaccination annuelle contre la grippe chez les personnes de 65 ans et plus. Une dose unique (0,5 mL) contenant 15 µg de l'antigène hémagglutinine (H) de chacune des souches suivantes de la grippe, A/H1N1, A/H3N2 et B, est administrée chaque année.</p> <p>Aucune étude sur l'efficacité théorique de Fluad® n'a été publiée à ce jour et aucune étude sur l'efficacité réelle n'a comparé Fluad® avec les vaccins à virion fragmenté actuellement utilisés au Canada. Les études cliniques ont démontré que la réponse immunitaire associée à Fluad® est supérieure ou comparable à celle des VTI sous-unitaires sans adjuvant, les résultats étant similaires mais moins constants lorsqu'on comparait avec les VTI à virion fragmenté. Fluad® respecte/surpasse les critères d'immunogénicité établis pour l'homologation des VTI contre la grippe saisonnière.</p> <p>Fluad® est généralement sûr et bien toléré. Dans des essais cliniques, on a observé des réactions générales plus fréquentes avec Fluad® qu'avec les vaccins sans adjuvant, mais ces réactions étaient bénignes et ont disparu après quelques jours. Un nombre légèrement plus élevé de réactions générales ont été relevées avec Fluad® qu'avec les vaccins sans adjuvant; cependant, ces réactions étaient transitoires et considérées comme bénignes à modérées.</p>
<p>2. Qui</p> <p>Groupes pour qui la vaccination est recommandée</p>	<p>Le CCNI recommande l'usage de Fluad® (15 µg/souche) pour la prévention de la grippe chez les adultes de 65 ans et plus (recommandation du CCNI de catégorie A).</p> <p>Le CCNI conclut pour le moment que les preuves sont insuffisantes pour recommander l'usage préférentiel chez les adultes de 65 ans ou plus de Fluad® plutôt que des autres VTI actuellement autorisés au Canada (Recommandation du CCNI de catégorie I).</p>

<p>3. Comment</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose, calendrier • Co-administration 	<p>La posologie recommandée est une dose de 0,5 mL (15 µg/souche) de Fluad® pour les adultes âgés de 65 ans et plus. Fluad® est fourni dans une seringue de verre préremplie contenant une dose unique.</p> <p>Fluad® est administré par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde situé dans la partie supérieure du bras.</p> <p>Aucune étude n'a été réalisée sur l'administration concomitante de Fluad® et d'autres vaccins. Le CCNI déclare qu'en général, le vaccin antigrippal peut être administré en même temps que d'autres vaccins. Les injections devraient cependant se faire, si possible, dans des membres différents. Lorsque plusieurs injections sont administrées lors d'une même séance, il faudrait maintenir une distance d'au moins 2 cm entre les points d'injection sur un membre. Il faut utiliser des aiguilles et seringues différentes pour chaque injection.</p>
<p>4. Pourquoi</p> <p>« Points-conseils » sur lesquels les vaccinateurs peuvent insister lors d'une discussion sur ces recommandations avec des clients</p>	<p>La vaccination est le moyen le plus efficace de prévenir la grippe.</p> <p>Chaque année, un nouveau vaccin est produit pour protéger contre les souches du virus de la grippe attendues pour la saison grippale à venir. Même si les souches du vaccin n'ont pas changé, il est important de recevoir un vaccin contre la grippe chaque année pour renforcer la protection optimale.</p> <p>La vaccination annuelle contre la grippe est encouragée pour tous les Canadiens, en particulier les personnes à risque élevé de complications liées à la grippe, les personnes susceptibles de transmettre la grippe aux personnes à risque de complications et le personnel prodiguant des services essentiels à la collectivité.</p> <p>Fluad® est généralement sûr et bien toléré. Une rougeur et/ou un œdème au point d'injection sont fréquents après l'administration de Fluad® et disparaissent normalement après quelques jours.</p>

Tableau 8 : Résumé des données probantes à l'appui des recommandations du CCNI

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Iob et coll. Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvant influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. <i>Epidemiol Infect.</i> 2005;133(4):687-93 ⁽⁴⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal® S1 (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/Sydney/5/97 (H3N2), A/Beijing/262/95 (H1N1) et B/Beijing/184/93	Étude d'observation multicentrique non contrôlée	3 173 résidents de 25 établissements de soins de longue durée (âge moyen de 85 ans ± 10 ans); 3,65 % de personnes de < 65 ans Classées comme n'ayant pas de maladie sous-jacente, ayant seulement une maladie cardiaque, une maladie respiratoire, une maladie rénale ou ayant plus d'une de ces maladies	Incidence du syndrome grippal; stratification basée sur les maladies respiratoires, cardiovasculaires et rénales. Efficacité de la vaccination : Globale (vaccin vs aucune vaccination) : RC de 2,16 (IC à 95 % : 1,56-2,98) Fluad® : 94 % (47-100 %) Agrippal S1® : 24,5 % (0-45 %) Syndrome grippal : Agrippal S1® vs Fluad® • Établissements signalant SG et maladies chroniques sous-jacentes : RC de 1,52 (IC à 95 % : 1,22-1,88) • Ci-dessus + établissements sans SG : RC de 1,72 (IC à 95 % : 1,39-2,12) • Ci-dessus + établissements sans information sur les maladies chroniques : RC de 1,80 (IC à 95 % : 1,47-2,21) • Maladie respiratoire sous-jacente : RC de 2,27 (IC à 95 % : 1,09-4,82) • Maladie cardiaque sous-jacente : RC de 1,88 (IC à 95 % : 1,31-2,72) Le vaccin contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®) a procuré une meilleure protection contre le syndrome grippal chez les sujets âgés, en particulier les personnes présentant des maladies concomitantes	II-2	Médiocre (risque de biais; la raison pour laquelle l'établissement de soins de longue durée a choisi un produit n'est pas connue; la fréquence des facteurs de risque de complications dans chaque groupe vacciné n'est pas connue; l'impact des éclosions n'est pas abordé)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Mannino et coll. Effectiveness of influenza vaccination with Fluad® versus a subunit influenza vaccine. 31 ^e congrès scientifique annuel de la Société canadienne de gériatrie; Vancouver; 2011 ⁽⁷⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant)	Étude de cohorte étalée sur plusieurs saisons (il est possible que certains patients aient été évalués lors de plus d'une saison)	164 007 personnes-saisons, sujets âgés (≥ 65 ans) avec ou sans maladie concomitante	<p>Hospitalisation</p> <p>Le groupe recevant Fluad® a présenté un plus grand nombre de maladies concomitantes sous-jacentes et un risque plus élevé d'hospitalisation en dehors de la saison grippale que le groupe recevant Agrippal® (RR de 1,19; IC à 95 % : 0,98-1,45)</p> <p>Le risque d'hospitalisation durant la saison grippale a été significativement moins élevé (RR de 0,77; IC à 95 % : 0,59-0,99) au sein de la population recevant Fluad® comparativement aux patients recevant Agrippal®</p> <p>Le risque d'hospitalisation liée aux affections respiratoires durant la saison grippale a été significativement moins élevé (RR de 0,79; IC à 95 % : 0,66-0,95) au sein de la population recevant Fluad® comparativement aux patients recevant Agrippal®</p> <p>Durant la saison grippale, Fluad® a réduit de 23 % les hospitalisations liées à la grippe et à la pneumonie comparativement au vaccin Agrippal®</p>	II-2	Médiocre (communication personnelle)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Puig-Barbera et coll. Effectiveness of MF59-adjuvanted sub-unit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. <i>Vaccine</i> . 2007;25(42):7313-21 ⁽⁹⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à aucune vaccination	3 études cas/témoins multicentriques De novembre 2004 à mars 2005	Sujets de > 64 ans; cas n = 134-198; témoins n = 246-321 Cas : Cas consécutifs chez des personnes non institutionnalisées vivant dans des zones desservies par l'hôpital dans les 6 derniers mois et admises aux urgences entre nov. 2004 et mars 2005 pour un syndrome coronarien aigu (SCA) ou un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une pneumonie Témoins : Appariement pour l'hôpital et le sexe avec les mêmes critères d'inclusion que pour les cas : sujets ayant présenté un problème chirurgical ou un traumatisme aigu dans les 10 jours suivant la date d'admission du cas	Risque d'hospitalisation pour un SCA, un AVC ou une pneumonie <i>Hospitalisation dans le groupe Fluad® vs les sujets non vaccinés</i> SCA – plus grande réduction du risque observée après le pic de l'activité grippale • RC : 0,89; IC à 95 % : 0,37-2,08 • RC ajusté : 0,13; IC à 95 % : 0,03-0,65 AVC – plus grande réduction du risque durant le pic de l'activité grippale • RC : 0,66; IC à 95 % : 0,31-1,40 • RC ajusté : 0,07; IC à 95 % : 0,01-0,48 Pneumonie – plus grande réduction du risque durant le pic de l'activité grippale • RC : 0,73; IC à 95 % : 0,40-1,35 • RC ajusté : 0,31; IC à 95 % : 0,14-0,71 Le RC ajusté tient compte de la probabilité de vaccination et des facteurs de confusion pertinents (p. ex. maladie chronique sous-jacente, usage de produits thérapeutiques, vaccination du soignant, tabagisme, etc.) <i>Efficacité du vaccin (réduction du risque)</i> SCA : 87 %; IC à 95 % : 35-97 AVC : 93 %; IC à 95 % : 52-99 Pneumonie : 69 %; IC à 95 % : 29-86	II-2	Assez bonne Méthodologie rigoureuse identifiant les facteurs de confusion potentiels et tenant compte des biais potentiels au moyen d'un score de propension

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Puig-Barbera et coll. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. Vaccine. 2004;23(3):283-9 ⁽⁶⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à aucune vaccination	Étude cas/témoins multicentrique De novembre 2002 à mars 2003	Sujets âgés de ≥ 65 ans; cas n = 290; témoins n = 525 Cas : Personnes âgées non institutionnalisées vivant dans la zone desservie par l'hôpital depuis 6 mois et admises aux urgences entre nov. 2002 et mars 2003 pour une pneumonie confirmée Témoins : Appariement pour l'hôpital et le sexe avec les mêmes critères d'inclusion que pour les cas : sujets ayant présenté un problème chirurgical ou un traumatisme aigu dans les 7 jours suivant la date d'admission du cas	Risque d'hospitalisation (admission au service des urgences) pour une pneumonie <i>Fluad® comparativement à aucune vaccination</i> : prévention des admissions aux urgences pour une pneumonie (48 %; IC à 95 % : 20-66 %) Ajustement pour tenir compte des maladies cardiaques, de la MPOC, de l'asthme, d'un score < 60 à l'indice de Barthel, du tabagisme, du vaccin contre le pneumocoque administré, de la fréquentation de services de consultations externes	II-2	Assez bonne

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Banzhoff et coll. A new MF59-adjuvanted influenza vaccine enhances the immune response in the elderly with chronic diseases: results from an immunogenicity meta-analysis. <i>Gerontology</i> 2003;49(3):177-84 ⁽¹⁰⁾	Vaccin contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®) comparativement à divers vaccins sans adjuvant (Agrippal S1, Influvac, FluShield, Vaxigrip, Alpharix et Fluvirin)	Méta-analyse de 13 études cliniques (12 essais de phase II/III et un sous-ensemble d'un essai de phase IV)	Sujets âgés (≥ 65 ans) avec ou sans maladie sous-jacente	<p>TMG et RMG selon le test d'IH, 28 jours après la vaccination</p> <p><u>TMG contre l'antigène B le jour 28 (Fluad® vs vaccins comparateurs) :</u> Avec maladie : 202 vs 147, $p < 0,001$ (RMG : 1,37) Sans maladie : 168 vs 144, $p = 0,003$ (RMG : 1,17)</p> <p><u>TMG contre l'antigène A/H3N2 le jour 28 (Fluad® vs vaccins comparateurs) :</u> Avec maladie : 260 vs 182, $p < 0,001$ (RMG : 1,43) Sans maladie : 198 vs 167, $p = 0,002$ (RMG : 1,18)</p> <p><u>TMG contre l'antigène A/H1N1 le jour 28 (Fluad® vs vaccins comparateurs) :</u> Avec maladie : 268 vs 228, $p < 0,001$ (RMG : 1,17) Sans maladie : 212 vs 191, $p = 0,068$ (RMG : 1,10)</p> <p>Différence significative dans le RMG contre A/H3N2 entre les sujets qui souffrent ou non d'une maladie chronique sous-jacente ($p = 0,004$), mais pas contre A/H1N1 et B</p> <p>Le vaccin contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®) est davantage immunogène que les vaccins sans adjuvant</p>	s/o	Médiocre (aucune recension systématique)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. <i>Vaccine</i> . 2001;19(17-19):2673-80 ⁽¹¹⁾ .	Vaccin contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®) comparativement à divers vaccins sans adjuvant 1 ^{re} , 2 ^e et 3 ^e immunisations	Méta-analyse (données provenant d'une base de données cliniques) de divers ECR menés à l'insu des observateurs	Sujets de ≥ 65 ans avec ou sans maladie sous-jacente	TMG, RMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH 28 jours après la vaccination <u>TMG jour 28 (Fluad® vs comparateurs)</u> : Avec maladie : 260 vs 182, $p < 0,001$ (RMG : 1,43) Sans maladie : 198 vs 167, $p = 0,002$ (RMG : 1,18) Différence significative entre ceux qui souffrent et ceux qui ne souffrent pas d'une maladie chronique sous-jacente ($p = 0,004$) Le vaccin Fluad® a procuré une meilleure réponse immunitaire que les vaccins sans adjuvant, comme le démontrent les TMG, les RMG, ainsi que les taux de séroconversion et de séroconversion post-vaccination, en particulier contre les souches A/H3N2 et B.	s/o	Médiocre (aucune recension systématique)
Ansaldi et coll. Antibody response against heterogeneous circulating influenza virus strains elicited by MF59- and non-adjuvanted vaccines during seasons with good or partial matching between vaccine strain and clinical isolates. <i>Vaccine</i> . 2010;28(25):4123-9 ⁽¹²⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) IM; souche - A/California/7/04 (H3N2)	ECR à 2 groupes parallèles, mené dans un seul centre	50 sujets âgés (> 65 ans) en santé, répartis aléatoirement (rapport 1:1) pour recevoir une dose unique de l'un des 2 vaccins	TMG, FAMG, taux de séroconversion et de séroprotection selon le test d'IH et l'épreuve de neutralisation (EN), 22 ± 2 jours après la vaccination <u>FAMG (> 2)</u> : Obtenu avec les 2 vaccins <u>Séroprotection (> 60 %)</u> : Les 2 vaccins; contre les virus en circulation isolés entre 2004-2005 et 2006-2007. <u>Séroconversion (> 30 %)</u> : Les 2 vaccins; contre les virus en circulation isolés entre 2004-2005 et 2006-2007. TMG post-vaccination selon le test d'IH : plus élevés contre les souches hétérovariantes avec Fluad® qu'avec Agrippal® L'ajout de l'adjuvant MF59 au vaccin antigrippal sous-unitaire entraîne une meilleure réponse immunitaire, qui augmente plus la différence antigénique et moléculaire est grande entre le vaccin et les souches en circulation	I	Médiocre (petit échantillon et sujets sélectionnés; méthode de répartition aléatoire non rapportée)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Ansaldi et coll. Cross-protection by MF59-adjuvanted influenza vaccine: neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibody activity against A(H3N2) drifted influenza viruses. <i>Vaccine</i> . 2008;26(12):1525-9 ⁽¹³⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Wyoming/3/03 (H3N2) et B/Shanghai/361/02	ECR à 2 groupes parallèles, mené dans un seul centre	50 sujets âgés (> 65 ans) en santé, répartis aléatoirement (rapport 1:1) pour recevoir une dose unique de l'un des 2 vaccins	<p>TMG, FAMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH et l'EN 21 jours après la vaccination</p> <p><u>FAMG (> 2)</u> : Obtenu par les 2 vaccins</p> <p><u>Séroprotection (> 60 %)</u> : Conférée par les 2 vaccins contre la souche Wyo/03</p> <p><u>Séroconversion (> 30 %)</u> : Conférée seulement dans le groupe recevant Fluad®</p> <p><u>TMG post-vaccination selon le test d'IH et l'EN</u> : Significativement plus élevés dans le groupe recevant Fluad® ($p = 0,01$ pour l'IH et $p = 0,03$ pour l'EN) et après correction pour tenir compte de l'état avant la vaccination en ce qui concerne les souches hétérovariantes ($p < 0,05$)</p> <p>Contre les souches hétérovariantes (Pan/99, Cal/04, Wisc/05), Fluad® a satisfait à toutes les exigences du CHMP; il a induit des TMG significativement plus élevés ($p < 0,05$) selon le test d'IH, ainsi que des taux plus élevés de séroprotection (contre les souches Cal/04, Wisc/05) et de séroconversion (contre les souches Pan/99, Cal/04)</p> <p>Fluad® a procuré une protection sérologique élargie contre les souches hétérovariantes ayant circulé 1 an et 2 ans après la vaccination.</p>	I	Médiocre (petit échantillon de sujets; caractéristiques des patients et méthode de répartition aléatoire non rapportées)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Baldo et coll. Immunogenicity of three different influenza vaccines against homologous and heterologous strains in nursing home elderly residents. <i>Clin Dev Immunol.</i> 2010;2010:517198 ⁽¹⁴⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59; SU/MF59) comparativement à Mutagrip® (vaccin antigrippal à virion fractionné; vaccin fractionné) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/Sydney/5/97 (H3N2), A/Beijing/262/95 (H1N1) et B/Beijing/184/93	ECR multicentrique à groupes parallèles et à DI Réévaluation du sérum des sujets ayant précédemment participé à l'ECR de Baldo et coll. 2001	Personnes âgées de ≥ 65 ans avec maladie sous-jacente) résidant dans des centres d'accueil, réparties aléatoirement pour recevoir une dose unique de SU/MF59 (n = 72) ou du vaccin fractionné (n = 88)	<p>TMG, FAMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH 4 semaines après la vaccination</p> <p><u>FAMG</u> :</p> <p>Plus élevé avec Fluad® contre toutes les souches homologues et hétérologues</p> <p><u>Séroprotection (≥ 40 %)</u> :</p> <p>Souches homologues (SU/MF59 vs vaccin à virion fragmenté)</p> <p>A/H1N1 : 100; 98,9 A/H3N2 : 77,8; 79,5 B : 100; 97,7</p> <p>Souches hétérologues (SU/MF59 vs vaccin à virion fragmenté)</p> <p>A/H1N1 : 87,5; 68,2 A/H3N2 : 79,2; 78,4 B : 69,4; 73,9</p> <p><u>Séroconversion (≥ 4 fois)</u> :</p> <p>Souches homologues (SU/MF59 vs vaccin à virion fragmenté)</p> <p>A/H1N1 : 94,4; 85,2 A/H3N2 : 76,4; 62,5 B : 66,7; 54,5</p> <p>Souches hétérologues (SU/MF59 vs vaccin à virion fragmenté)</p> <p>A/H1N1 : 68,1; 31,8 A/H3N2 : 41,7; 27,3 B : 25,0; 26,1</p> <p><u>TMG post-vaccination</u> :</p> <p>Significativement plus élevés ($p < 0,05$) avec Fluad® comparativement au vaccin à virion fragmenté</p> <p>Quant aux souches hétérovariantes (A/New Cal/99, A/Wisc/2005 et B/Mal/2004), Fluad® a entraîné des TMG significativement plus élevés contre les souches A/H3N2 ($p < 0,01$) et A/H1N1 ($p < 0,01$) comparativement au vaccin à virion fragmenté.</p> <p>Fluad® a induit une réponse plus forte et plus large chez les sujets âgés atteints d'une affection chronique comparativement au vaccin fragmenté, en particulier contre les souches A/H3N2 et A/H1N1.</p>	I	Médiocre (sérum d'un sous-groupe de la population précédente; caractéristiques initiales des patients non égales entre les groupes; méthode de répartition aléatoire non rapportée)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Baldo et coll. Response to influenza vaccine in people with non-protective HI antibody titers. <i>Eur J Epidemiol.</i> 2006;21(11):843-5 ⁽¹⁵⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59; SU/MF59) comparativement à Mutagrip® (vaccin antigrippal à virion fractionné; vaccin fractionné) IM; souches A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Moscow/10/99 (H3N2) et B/Sichuan/379/99	ECR multicentrique à deux groupes parallèles et à DI	338 sujets âgés de > 64 ans et non protégés contre au moins une des trois souches du virus de la grippe	TMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH 4 semaines après la vaccination <u>Séroprotection (≥ 40 %) :</u> Conférée par les 2 vaccins; significativement plus élevée avec Fluad® comparativement à Mutagrip® contre les souches A/H3N2 ($p < 0,005$) et B ($p < 0,005$) <u>Séroconversion (≥ 4 fois) :</u> Produite par les 2 vaccins; significativement plus élevée avec Fluad® comparativement à Mutagrip® contre les souches A/H3N2 ($p < 0,005$) et B ($p < 0,005$) <u>TMG post-vaccination :</u> Significativement plus élevés avec Fluad® comparativement à Mutagrip® contre les souches A/H3N2 ($p < 0,05$) et B ($p < 0,05$) Le vaccin contenant un adjuvant (Fluad®) a induit une plus grande immunogénicité chez les sujets âgés ne présentant pas auparavant de titres d'anticorps protecteurs.	I	Assez bonne (méthode de répartition aléatoire non rapportée)
Baldo et coll. Comparison of three different influenza vaccines in institutionalised elderly. <i>Vaccine.</i> 2001;19(25-26):3472-5 ⁽¹⁶⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59; SU/MF59) comparativement à Mutagrip® (vaccin antigrippal à virion fractionné; vaccin fractionné) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chaque souche : A/Sydney/5/97 (H3N2), A/Beijing/262/95 (H1N1) et B/Beijing/184/93	ECR multicentrique à groupes parallèles et à DI	Personnes âgées (≥ 65 ans) en santé et présentant une maladie sous-jacente, résidant dans des centres d'accueil, réparties aléatoirement pour recevoir une dose unique de SU/MF59 (n = 99) ou du vaccin fractionné (n = 93)	TMG, FAMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH 4 semaines après la vaccination <u>FAMG (> 2) :</u> Obtenu avec les 2 vaccins <u>Séroprotection (> 40 %) :</u> Conférée par les 2 vaccins <u>Séroconversion (≥ 4 fois) :</u> Différence significative contre H3N2 (SU/MF59 92,9 % vs fractionné 78,5 %, $p < 0,005$) et souche B (SU/MF59 62,6 % vs fractionné 50,5 %, $p < 0,005$) <u>TMG post-vaccination :</u> TMG plus élevés contre toutes les souches avec Fluad® qu'avec le vaccin fragmenté; toutefois, la différence n'était pas significative	I	Assez bonne (méthode de répartition aléatoire non rapportée; aucune analyse en IT)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
de Bruijn et coll. Antibody induction by virosomal, MF59-adjuvanted, or conventional influenza vaccines in the elderly. <i>Vaccine</i> . 2007;26(1):119-27 ⁽¹⁷⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59; VAGSUad) comparativement à Inluvac® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant; VAGSU) Composition du vaccin : souches A/Fujian/411/2002 (H3N2), A/New Caledonia/20/99 (H1N1) et B/Shanghai/361/2002	ECR multicentrique, à groupes parallèles et à l'insu des observateurs	386 sujets âgés (> 60 ans) avec ou sans maladie sous-jacente, répartis aléatoirement pour recevoir le VAGSUad (n = 126) ou le VAGSU (n = 125)	<p>TMG, RMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH, 3 semaines après la vaccination</p> <p><u>FAMG (> 2)</u> : Obtenu avec les 2 vaccins</p> <p><u>Séroprotection (> 60 %)</u> : Conférée par les 2 vaccins</p> <p><u>Séroconversion (> 30 %)</u> : Produite par les 2 vaccins</p> <p><u>TMG post-vaccination</u> : Les 2 vaccins ont accru les titres d'anticorps contre les 3 souches. Aucune différence significative entre les groupes.</p> <p><u>RMG post-vaccination</u> : L'immunogénicité du VAGSUad a été comparable à celle du VAGSU. Une sous-analyse des sujets de 70 ans et plus a révélé un RMG > 1,0 pour le VAGSUad vs le VAGSU mais celui-ci n'était pas significatif</p> <p>L'immunogénicité des deux vaccins sous-unitaires, trivalents inactivés contre la grippe (Fluad® et Inluvac®) était égale chez les sujets âgés.</p>	I	Bonne (analyse selon le protocole)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
De Donato et coll. Safety and immunogenicity of MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly. <i>Vaccine</i> . 1999;17(23-24):3094-101 ⁽¹⁸⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacun des antigènes suivants : A/H1N1, A/H3N2 et B 3 immunisations annuelles	ECR à deux groupes parallèles, mené dans un seul centre	211 sujets âgés (≥ 65 ans), sans maladie sous-jacente, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 94) ou Agrippal® (n = 98)	<p>TMG, RMG, et taux de séroconversion selon le test d'IH 28 jours après la vaccination (1^{re} année seulement)</p> <p><u>Séroconversion (≥ 1:20)</u> <u>Fluad® vs Agrippal®</u> A/H1N1 : 88 % vs 80 %, p = n.s. A/H3N2 : 93 % vs 68 %, p < 0,001 B : 71 % vs 43 %, p < 0,001</p> <p><u>Séroconversion (≥ 4 fois)</u> <u>Fluad® vs Agrippal®</u> A/H1N1 : 32 % vs 32 %, p = n.s. A/H3N2 : 83 % vs 62 %, p < 0,01 B : 52 % vs 31 %, p < 0,001</p> <p><u>Titres post-vaccination selon l'IH (1/TMG). Fluad® vs Agrippal®</u> A/H1N1 : 252 (214-298) vs 177 (151-209), p < 0,01 A/H3N2 : 331 (267-411) vs 162 (131-200), p < 0,001 B : 137 (115-162) vs 84 (71-99), p < 0,001</p> <p><u>RMG post-vaccination (Fluad® vs Agrippal® pour toutes les années) :</u></p> <p>7/9 RMG selon la souche et l'année chez les sujets qui avaient un titre pré-immunisation ≤ 40 se situaient entre 1,5 et 2,4; 1/9 RMG étaient > 5 chez les sujets ayant un titre pré-immunisation de > 40</p> <p>Différence dans le % de sujets ayant un titre ≥ 1:120 et 4 fois plus élevé entre les vaccins était plus grande chez les sujets ayant un titre pré-vaccination ≤ 40 que chez ceux qui avaient un titre ≥ 40 pour toutes les souches (sauf pour le pourcentage d'augmentation par un facteur de 4 contre A/H1N1)</p>	I	Médiocre (caractéristiques initiales et méthode de répartition aléatoire non rapportées; aucune analyse en IT)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
de Roux et coll. Impact of corticosteroids on the immune response to a MF59-adjuvanted influenza vaccine in elderly COPD-patients. <i>Vaccine</i> . 2006;24(10):1537-42 ⁽²⁸⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches : A/H1N1, A/H3N2 et B	Étude de cohorte menée dans un seul centre	162 patients âgés (≥ 60 ans), atteints d'une MPOC, recevant des stéroïdes à action générale (SAG, n = 33) ou des stéroïdes en inhalation (SI, n = 87), ou ne recevant aucun stéroïde (groupe témoin [GT], n = 42)	<p>TMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH, 4 et 24 semaines après la vaccination</p> <p><u>Séroprotection (≥ 40 %) :</u> Conférée dans tous les groupes contre les 3 antigènes à la semaine 4 (intervalle : de 64 % dans le GT à 93 % dans tous les groupes contre la souche B). Aucune différence significative entre les groupes ($p > 0,05$)</p> <p>Le vaccin n'a pas induit de titres protecteurs à l'IH chez un nombre important de patients (20-44 % des groupes) ayant un titre pré-vaccination < 40 contre les souches A, et chez certains (11-18 %) contre la souche B</p> <p><u>Séroconversion (≥ 40%) :</u> Produite dans tous les groupes contre les 3 antigènes à la semaine 4 (intervalle : de 56 % dans GT à 89 % dans groupe SI). Aucune différence significative entre les groupes ($p > 0,05$)</p> <p><u>TMG post-vaccination :</u> Tous les groupes ont présenté une augmentation significative des titres moyens contre les 3 antigènes selon le test d'IH, 4 semaines après la vaccination. Aucune différence significative entre les groupes ($p > 0,05$). Après 24 semaines, les TMG se sont rapprochés des TMG initiaux contre les 2 souches A, mais sont demeurés élevés contre la souche B ($p \leq 0,05$)</p> <p>Les stéroïdes à action générale n'ont pas influencé la réponse immunitaire au vaccin Fluad® chez les patients âgés atteints d'une MPOC</p>	II-3	Médiocre (petit échantillon de patients; caractéristiques initiales des patients non rapportées; risque de biais de sélection)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Del Giudice et coll. 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. <i>Vaccine</i> . 2006;24(16):3063-5 ⁽²⁹⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) et à Begrivac® (vaccin antigrippal sous-unitaire fractionné) Composition du vaccin : souches A/Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2) et B/Shangdong/7/97	Étude de cohorte à 3 groupes	119 sujets âgés de 61 à 91 ans (caractéristiques des patients non rapportées) ayant reçu une dose unique de Fluad® (n = 60), d'Agrippal® (n = 29) ou de Begrivac® (n = 30)	<p>TMG selon le test d'IH 21 jours après la vaccination</p> <p><u>Taux de séroprotection (≥40 %) :</u> Fluad® a induit des taux de séroprotection plus élevés contre la souche hétérovariante analogue à A/Fujian comparativement à Agrippal® (98,3 % vs 75,9 %, $p = 0,0001$) et Begrivac® (98,3 % vs 80 %, $p = 0,0001$)</p> <p>Les 3 vaccins ont conféré un taux de séroprotection similaire contre la souche homologue</p> <p><u>TMG post-vaccination :</u> Fluad® a entraîné des TMG plus élevés contre la souche hétérovariante analogue à A/Fujian comparativement à Agrippal® (181,0 vs 122,3 %, $p = 0,0064$) et Begrivac® (180,0 vs 82,2 %, $p = 0,0064$)</p> <p>Tous les vaccins ont entraîné des TMG plus élevés contre la souche homologue après la vaccination</p> <p>Fluad® a procuré une protection plus large contre les souches du virus de la grippe non appariées avec celles incluses dans le vaccin</p>	II-2	Médiocre (petit échantillon; caractéristiques initiales des patients non rapportées; risque de biais de sélection)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Gasparini et coll. Increased immunogenicity of the MF59-adjuvanted influenza vaccine compared to a conventional subunit vaccine in elderly subjects. Eur J Epidemiol. 2001;17(2):135-40 ⁽¹⁹⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/Shangdong/9/93 (H3N2), A/Texas/36/91 (H1N1) et B/Panama/45/90	ECR multicentrique à deux groupes parallèles et à DI	308 sujets âgés (≥ 65 ans) en santé, non institutionnalisés et compétents mentalement, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 204) ou Agrippal® (n = 104)	<p>TMG, RMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH 28 jours après la vaccination</p> <p>Les sujets des 2 groupes (Fluad® [n = 192] et Agrippal® [n = 199]) ont fourni un échantillon sanguin les jours 0 et 28</p> <p><u>Séroconversion (≥ 4 fois) :</u> <u>Fluad® vs Agrippal®</u> A/H3N2 : 52 % (44,9-49,1) vs 29 % (20,1-37,9), $p \leq 0,001$ A/H1N1 : 20 % (14,3-25,6) vs 11 % (4,8-17,2), $p \leq 0,01$ B : 35 % (28,3-41,7) vs 27 % (18,3-35,7), $p \leq 0,05$</p> <p><u>Séroprotection (≥ 1/160) : Fluad® vs Agrippal®</u> A/H3N2 : 51 % (43,9-58,1) vs 34 % (24,7-43,3), $p \leq 0,001$ A/H1N1 : 88 % (83,4-92,6) vs 85 % (78,0-92,0), $p = n.s.$ B : 54 % (46,9-61,0) vs 35 % (25,6-44,4), $p \leq 0,001$</p> <p><u>TMG post-vaccination :</u> Fluad® a entraîné des TMG plus élevés qu'Agrippal® contre les antigènes A/H3N2 (103 vs 55, $p \leq 0,001$) et B (102 vs 70, $p \leq 0,001$)</p> <p><u>RMG post-vaccination :</u> Les RMG étaient supérieurs à 1,0 en faveur de Fluad® avec une différence significative contre les trois souches (H3N2-3,3, $p \leq 0,05$; H1N1 – 1,9, $p \leq 0,001$; B – 2,6, $p \leq 0,01$)</p> <p><u>Jour 180</u> <u>Aucune différence significative dans les TMG entre les vaccins; avec Fluad®, le pourcentage de sujets ayant des titres ≥ 160 contre B ($p < 0,01$) et H3N2 ($p < 0,05$) était plus élevé</u></p>	I	Médiocre (population sélectionnée; méthode de répartition aléatoire non rapportée; aucune analyse en IT)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Giammanco et coll. Immunogenicity and tolerability of two subunit influenza vaccines in patients with chronic obstructive bronchopneumopathy. <i>Journal of Preventive Medicine and Hygiene</i> 2005;46(3):85-7 ⁽²⁰⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal S1® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/New Caledonia/IVR116 (H1N1), A/Mosca/Resvir2002 (H3N2) et B/Shangdong/7/97	ECR à 2 groupes parallèles, mené dans un seul centre	54 adultes et sujets âgés (53 à 85 ans) présentant une broncho-pneumo-pathie chronique obstructive, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 27) ou Agrippal® (n = 27)	TMG, RMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH 28 jours après la vaccination Aucune différence significative entre les deux groupes, Agrippal® et Fluad®, pour ce qui est de l'immunogénicité.	I	Médiocre (petit échantillon de patients; méthode de répartition aléatoire non rapportée; données sur l'innocuité non rapportées adéquatement)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Li et al. Safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in elderly Chinese subjects. <i>Immun Ageing</i> . 2008;5:2 ⁽²¹⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/California/7/2004 (H3N2) et B/Shanghai/361/2002	ECR de phases II/III, multicentrique, à 2 groupes parallèles, mené à l'insu des observateurs	600 sujets chinois âgés (≥ 65 ans) en santé, répartis aléatoirement dans un rapport de 2 : 1 pour recevoir Fluad® (n = 400) ou Agrippal® (n = 200)	<p>TMG, RMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH 22 jours après la vaccination</p> <p>Fluad® n = 367; Agrippal® n = 187</p> <p><u>Taux de séroprotection (≥1/40) :</u> Fluad® (A/H1N1 : 99,7 %; A/H3N2 : 88,0 %; B : 35,7 %) Agrippal® (A/H1N1 : 99,5 %; A/H3N2 : 72,2 %; B : 28,3 %)</p> <p>Taux plus élevé avec Fluad® comparativement à Agrippal® contre la souche A/H3N2 ($p < 0,001$)</p> <p><u>Taux de séroconversion (chez les sujets non protégés par un vaccin antérieur) :</u> Fluad® (A/H1N1 : 83,3 %; A/H3N2 : 85,1%; B : 33,4 %) Agrippal® (A/H1N1 : 80,0 %; A/H3N2 : 66,2 %; B : 25,8 %)</p> <p>Taux plus élevé avec Fluad® comparativement à Agrippal® contre la souche A/H3N2 ($p < 0,001$)</p> <p><u>TMG post-vaccination :</u> Fluad® a entraîné des TMG plus élevés contre les antigènes A/H1N1 (1 439 vs 1 197, $p = 0,034$), A/H3N2 (275 vs 111, $p < 0,001$) et B (17 vs 12, $p = 0,005$)</p> <p>TMG après Fluad® également plus élevés chez les sujets sans titres séroprotecteurs au départ, et significatifs contre A/H3N2 ($p < 0,001$) et B ($p = 0,008$)</p> <p><u>RMG post-vaccination :</u> Les ratios étaient en faveur de Fluad® contre les 3 antigènes ($p < 0,05$) (A/H1N1, $p < 0,038$; A/H3N2, $p < 0,001$; B, $p < 0,006$)</p> <p>Le vaccin contenant l'adjuvant MF53 (Fluad®) a entraîné une plus grande immunogénicité chez les sujets chinois âgés comparativement au vaccin sous-unitaire sans adjuvant</p>	I	Médiocre (population sélectionnée; caractéristiques initiales des patients et méthode de répartition aléatoire non rapportées; aucune analyse en IT; risque de biais de sélection)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Menegon et coll. Influenza vaccines: antibody responses to split virus and MF59-adjuvanted subunit virus in an adult population. <i>Eur J Epidemiol</i> 1999;15(6):573-6 ⁽³⁰⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59; SU/MF59) comparativement à Mutagrip® (vaccin antigrippal à virion fractionné; VVF) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/Wuhan/359/95 (H3N2), A/Bayern/7/95 (H1N1) et B/Beijing/184/93	ECR à deux groupes parallèles, à DI, mené dans un seul centre	200 adultes et sujets âgés (23 à 97 ans) avec ou sans maladie concomitante, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 100) ou Mutagrip® (n = 100) 194 sujets ont été suivis jusqu'à la fin de l'étude (96 dans le groupe recevant Fluad® et 98 dans le groupe recevant Mutagrip®)	TMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH 4 semaines après la vaccination <u>Séroprotection (≥ 1/40)</u> : Fluad® > Mutagrip contre la souche B (p < 0,05) <u>Séroconversion (≥ 4 fois)</u> : Conférée par les 2 vaccins contre les 3 antigènes. Fluad® > Mutagrip contre les 3 souches (p < 0,005) Facteurs associés à la séroconversion contre toutes les souches : titre ≥ 1:40 avant la vaccination, classement dans le groupe Fluad® et vaccinations antérieures (sauf contre la souche B) <u>TMG post-vaccination</u> : Fluad® > Mutagrip contre les souches A/H3N2 (221,4 vs 153,4, p < 0,05) et A/H1N1 (346,5 vs 227,9, p < 0,005), mais pas contre la souche B (54,5 vs 49,0, n.s.) Les deux vaccins ont entraîné une augmentation significative des TMG (p < 0,001); Fluad® a induit une réponse immunitaire plus forte que Mutagrip	I	Assez bonne (méthode de répartition aléatoire non rapportée; caractéristiques initiales des patients non appropriées; aucune analyse en IT)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Minutello et coll. Safety and immunogenicity of an inactivated subunit influenza virus vaccine combined with MF59 adjuvant emulsion in elderly subjects, immunized for three consecutive influenza seasons. <i>Vaccine</i> . 1999;17(2):99-104 ⁽²²⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal S1® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes pour la première vaccination : A/Taiwan/1/86 (H1N1), A/Beijing/353/89 (H3N2) et B/Yamagata/16/88 Deuxième vaccination : A/Texas/36/91 (H1N1), A/Beijing/32/92 (H3N2) et B/Panama/45/90 Troisième vaccination : A/Texas/36/92 (H1N1), A/Shangdong/9/93 (H3N2) et B/Panama/45/90	ECR de phase II, à 2 groupes parallèles, à l'insu des observateurs, et mené dans un seul centre (immunisation durant 3 années consécutives)	92 sujets sur pied âgés (≥ 65 ans) en santé, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 46) ou Agrippal® (n = 46) lors de la 1 ^{re} vaccination; 74 sujets ont reçu la 2 ^e vaccination et 67 ont reçu la 3 ^e vaccination	<p>TMG, RMG, et taux de séroprotection selon le test d'IH 28 jours après la vaccination</p> <p><u>Séroconversion (≥ 4 fois)</u> Fluad® était associé à des taux plus élevés de séroconversion qu'Agrippal® contre toutes les souches dans toutes les années sauf A/H3N2 la 1^{re} année (70 vs 72 %). Différence significative uniquement pour A/H3N2 l'année 3 (37 vs 13 %, $p \leq 0,05$)</p> <p><u>Séroprotection (≥ 1:128)</u> Taux plus élevés avec Fluad® qu'avec Agrippal® contre toutes les souches pour toutes les années. Différence significative pour B l'année 1 (63 vs 41 %, $p \leq 0,05$) et H1N1 l'année 3 (77 vs 47 %, $p \leq 0,05$)</p> <p><u>TMG post-vaccination :</u> <u>1^{re} immunisation</u> : Fluad® a entraîné des TMG plus élevés contre les 3 antigènes comparativement à Agrippal® (55 % plus élevés contre la souche B, 27 % plus élevés contre la souche A/H3N2, et 45 % plus élevés contre la souche A/H1N1). Différence significative contre B ($p \leq 0,05$)</p> <p><u>2^e immunisation</u> : Fluad® a entraîné des TMG plus élevés contre les 3 antigènes comparativement à Agrippal® (28 % plus élevés contre la souche B, 52 % plus élevés contre la souche A/H3N2, et 56 % plus élevés contre la souche A/H1N1). Différence significative contre A/H1N1 ($p \leq 0,05$)</p> <p><u>3^e immunisation</u> : Fluad® a entraîné des TMG plus élevés contre les 3 antigènes comparativement à Agrippal® (30 % plus élevés contre la souche B, 44 % plus élevés contre la souche A/H3N2, et 53 % plus élevés contre la souche A/H1N1). Différence significative contre A/H1N1 ($p \leq 0,05$)</p> <p><u>RMG post-vaccination :</u> RMG similaires jour 28/jour 0 entre Fluad® et Agrippal®, mais plus élevés mois 12/jour 0 avec Fluad® durant l'année 1 contre les 3 antigènes</p>	I	Médiocre (petit échantillon de patients; population sélectionnée pour un essai de phase II; méthode de répartition aléatoire non rapportée)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
				<p><u>Réponse contre les souches hétérovariantes de 1993-1994 selon le test d'IH :</u> Les rapports des TMG de Fluad® et Agrippal® contre les souches hétérologues étaient plus élevés comparativement à ceux observés contre les souches homologues du vaccin (90 % plus élevés contre la souche B, 75 % plus élevés contre la souche A/H3N2, et 103 % plus élevés contre la souche A/H1N1)</p> <p>Le vaccin contenant l'adjuvant MF53 (Fluad®) a procuré une plus grande immunogénicité, non seulement contre les souches de la saison en cours, mais aussi contre les souches hétérologues</p>		
Pregliasco et coll. Immunogenicity and safety of three commercial influenza vaccines in institutionalized elderly. <i>Aging (Milano)</i> . 2001;13(1):38-43 ⁽²³⁾ .	<p>Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59; VSUa) comparativement à Inflexal Berna (vaccin à virus entier; VVE)</p> <p>0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/Beijing/262/95 (H1N1), A/Sydney/5/97 (H3N2) et B/Beijing/184/93</p>	ECR multicentrique, à groupes parallèles et à l'insu des observateurs	Sujets âgés de ≥ 64 ans (état de santé non rapporté) résidant dans 4 centres d'accueil, répartis aléatoirement pour recevoir l'un des 3 vaccins; l'immunogénicité a été évaluée chez un sous-groupe de 74 sujets [VSUa (n = 41) et VVE (n = 33)]	<p>TMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH, 4 et 12 semaines après la vaccination</p> <p><u>Séroprotection (≥ 40 %) :</u> Conférée par les 2 vaccins. Le VSUa a été plus efficace que le VVE contre toutes les souches les semaines 4 et 12. Différence statistiquement significative contre toutes les souches 4 semaines (98 % vs 73 %, $p = 0,0038$) et 12 semaines (93 % vs 58 %, $p = 0,0009$) après la vaccination</p> <p><u>Séroconversion (≥ 4 fois) :</u> Conférée par les 2 vaccins. Taux plus élevés avec VSUa qu'avec VVE. Différence non significative</p> <p><u>TMG post-vaccination :</u> Les 2 vaccins ont accru les titres d'anticorps contre les 3 souches. Le VSUa a induit des TMG plus élevés que le VVE contre toutes les souches aux semaines 4 et 12, en particulier contre A/H1N1 et B, mais la différence n'était pas significative</p>	I	Médiocre (petit échantillon de patients; sous-groupe sélectionné pour le prélèvement sanguin; caractéristiques initiales des patients non rapportées; risque de biais de sélection)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Ruft et coll. Open, randomized study to compare the immunogenicity and reactogenicity of an influenza split vaccine with an MF59-adjuvanted subunit vaccine and a virosome-based subunit vaccine in elderly. <i>Infection</i> . 2004;32(4):191-8 ⁽²⁴⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Fluarix™ (vaccin fractionné) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2) et B/Shangdong/7/97	ECR multicentrique, ouvert, à groupes parallèles	Sujets âgés (≥ 60 ans; état de santé non rapporté) qui, au cours de la saison précédente, n'ont pas été vaccinés contre la grippe ni n'ont souffert de la grippe; ils ont été répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 275) ou Fluarix™ (n = 273)	<p>TMG et taux de séroconversion selon le test d'IH, 28 jours après la vaccination</p> <p><u>Taux de séroconversion (≥ 4 fois) :</u> Fluarix™ A/H1N1 : 74,8 (74-84) A/H3N2 : 67,4 (62-73) B : 78,0 (73-83) Fluad® A/H1N1 : 70,2 (65-76) A/H3N2 : 69,5 (64-75) B : 80,4 (76-85)</p> <p><u>Taux de séroprotection (≥ 1:40) :</u> Fluarix™ A/H1N1 : 24,5 (19-30) A/H3N2 : 34,1 (28-40) B : 28,9 (24-34) Fluad® A/H1N1 : 27,3 (22-33) A/H3N2 : 30,2 (25-36) B : 32,0 (26-34)</p> <p><u>TMG post-vaccination :</u> Les 2 vaccins ont entraîné une augmentation des titres d'anticorps (plus de 10 fois) contre les 3 souches</p> <p>Fluarix™ a induit des TMG plus élevés contre les souches A/H1N1 et A/H3N2. Fluad® a induit des TMG plus élevés contre la souche B</p> <p>Le vaccin fractionné (Fluarix™) a été plus immunogène que le vaccin contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®) contre les souches A/H1N1 ($p = 0,0006$) et A/H3N2 ($p < 0,0001$)</p> <p><u>Persistance (jusqu'à 8 mois)</u> Titres plus élevés avec le vaccin fractionné contre A/H1N1 qu'avec Fluad®, environ les mêmes contre A/H3N2; titres plus élevés avec Fluad® contre B jusqu'à 8 mois après; taux de protection élevés maintenus</p>	I	Bonne (état de santé non rapporté)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Sindoni et coll. Comparison between a conventional subunit vaccine and the MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in the elderly: an evaluation of the safety, tolerability and immunogenicity. <i>J Prev Med Hyg.</i> 2009;50(2):121-6 ⁽²⁵⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Moscow/10/99 (H3N2) et B/Shangdong/7/97	ECR multicentrique, ouvert, à 2 groupes parallèles	195 sujets âgés (≥ 65 ans; état de santé non rapporté), répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 96) ou Agrippal® (n = 99)	TMG, RMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH 28 jours après la vaccination <u>Séroprotection (≥ 60%)</u> : Conférée par les 2 vaccins; taux similaire pour les 2 vaccins contre les 3 souches <u>Séroconversion (≥ 4 fois)</u> : Conférée par les 2 vaccins; titres plus élevés avec Fluad® qu'avec Agrippal® contre toutes les souches <u>TMG post-vaccination</u> : Les 2 vaccins ont accru les titres d'anticorps contre les 3 souches Fluad® a entraîné des TMG plus élevés qu'Agrippal® contre les souches A/H1N1 (256 vs 185 et A/H3N2 (378 vs 257) <u>RMG post-vaccination</u> : Le RMG avec Fluad® a été supérieur à celui d'Agrippal® contre toutes les souches Le vaccin contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®) a procuré une meilleure protection chez les sujets âgés	I	Assez bonne (caractéristiques initiales des patients non rapportées)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Squarcione et coll. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a split and a subunit-adjuvanted influenza vaccine in elderly subjects. <i>Vaccine</i> . 2003;21(11-12):1268-74 ⁽²⁶⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Vaxigrip® (vaccin fractionné) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/Beijing/262/95 (H1N1), A/Sydney/5/97 (H3N2) et B/Beijing/184/93	ECR de phase IV, ouvert, multicentrique, et à 2 groupes parallèles	2 150 sujets âgés (≥ 65 ans) en santé, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 595) ou Vaxigrip® (n = 591)	<p>TMG, RMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH 21 jours après la vaccination</p> <p><u>Séroprotection (≥ 40 %) :</u> Conférée par les 2 vaccins contre les 3 souches.</p> <p>Vaxigrip® s'est révélé équivalent à Fluad® contre la souche A/H3N2, mais taux plus élevés avec Fluad® contre A/H1N1 et B chez les personnes < 75 ans. Chez celles ≥ 75 ans, Fluad® produisait une réponse plus forte contre toutes les souches.</p> <p><u>Séroconversion (≥ 4 fois) :</u> Conférée par les 2 vaccins contre les 3 souches</p> <p>Vaxigrip® s'est révélé équivalent à Fluad® contre la souche A/H3N2, mais taux plus élevés avec Fluad® contre A/H1N1 et B chez les personnes < 75 ans. Chez celles ≥ 75 ans, Fluad® produisait une réponse plus forte contre toutes les souches.</p> <p><u>TMG post-vaccination :</u> Les 2 vaccins ont accru les titres d'anticorps contre les 3 souches.</p> <p>Le groupe recevant Fluad® a présenté des TMG plus élevés contre les 3 souches comparativement au groupe recevant Vaxigrip®</p> <p><u>RMG post-vaccination :</u> RMG contre les souches A/H1N1 et B plus élevé chez les patients recevant Fluad® que dans le groupe recevant Vaxigrip®, mais les 2 vaccins ont présenté un RMG similaire contre la souche A/H3N2</p> <p>Les 2 vaccins ont induit une réponse immunitaire efficace contre les souches A/H3N2 et A/H1N1, une séroprotection et séroconversion similaires contre la souche A/H3N2, et une faible réponse contre la souche B.</p>	I	Assez bonne (caractéristiques initiales des patients et méthode de répartition aléatoire non rapportées)

Données sur l'efficacité du vaccin Fluad® chez les adultes de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Van Damme et coll. Evaluation of non-inferiority of intradermal versus adjuvanted seasonal influenza vaccine using two serological techniques: a randomised comparative study. <i>BMC Infect Dis.</i> 2010;10:134 ⁽²⁷⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59; 0,5 mL par voie IM) comparativement à Intanza®. (vaccin fractionné; 0,1 mL par voie ID) 15 µg de chacune des souches suivantes : A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1), A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) et B/Malaysia/2506/2004	ECR de phase III, ouvert, multicentrique, à 2 groupes parallèles	795 sujets âgés (≥ 65 ans) en santé, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 397) ou Intanza®. (n = 398)	TMG, RMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH et l'HRS, 21 jours après la vaccination <u>Séroprotection (≥ 60 %) :</u> Conférée par les 2 vaccins contre les 3 souches. Protection supérieure avec Fluad® contre la souche A/H1N1 comparativement à Intanza®. <u>Séroconversion (≥ 30 %) :</u> Conférée par les 2 vaccins contre les 3 souches. <u>TMG post-vaccination :</u> Les 2 vaccins ont accru les titres d'anticorps contre les 3 souches. Intanza®. (intradermique) était comparable à Fluad® contre les 3 souches selon l'HRS, et contre les souches A/H1N1 et B selon le test d'IH <u>RMG post-vaccination :</u> Aucune différence significative entre les 2 vaccins L'immunogénicité du vaccin fractionné intradermique (Intanza®.) chez les sujets âgés était comparable à celle du vaccin contenant l'adjuvant MF53 (Fluad®)	I	Bonne

Données sur l'innocuité du vaccin Fluad® chez les adultes âgés de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Banzhoff et coll. A new MF59-adjuvanted influenza vaccine enhances the immune response in the elderly with chronic diseases: results from an immunogenicity meta-analysis. <i>Gerontology</i> 2003;49(3):177-84 ⁽¹⁰⁾ .	Vaccin contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®) comparativement à divers vaccins sans adjuvant (Arippal S1, Influvac, FluShield, Vaxigrip, Alpharix et Fluvirin)	Méta-analyse de 13 essais cliniques (12 essais de phase II/III et un sous-ensemble d'un essai de phase IV)	Sujets âgés (≥ 65 ans) avec ou sans maladie sous-jacente	<p>Réactions locales et générales au cours des 3 premiers jours suivant la vaccination</p> <p><u>Réactions locales :</u> La plupart des réactions ont été bénignes et transitoires. Réactions plus fréquentes avec Fluad® qu'avec les autres vaccins comparateurs (15-32 % vs 10-14 %) Douleur (33 % vs 13 %; $p < 0,001$) Érythème (18 % vs 13 %; $p < 0,001$) Induration (15 % vs 9 %; $p < 0,001$)</p> <p><u>Réactions générales :</u> Peu fréquentes, la plupart bénignes et transitoires (< 1 à 8 % avec Fluad® vs < 1 à 4 % avec les vaccins comparateurs). Malaise (6 % vs 4 %, $p = 0,003$) Myalgie (8 % vs 3 %, $p = 0,001$) Céphalées (6 % vs 4 %, $p = 0,010$)</p> <p>Pratiquement aucune différence dans les réactions locales ou générales entre le vaccin avec adjuvant et les vaccins comparateurs le jour 3</p>	s/o	Médiocre (aucune recension systématique)

Données sur l'innocuité du vaccin Fluad® chez les adultes âgés de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Pellegrini et coll. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. <i>Vaccine</i> . 2009;27(49):6959-65 ⁽³⁸⁾ .	Vaccin contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®) comparativement à divers vaccins sans adjuvant	Méta-analyse (analyse d'une base de données intégrée) de 64 essais cliniques menés entre 1992-1993 et 2007-2008	Population totale (n = 27 998), dont 19 590 sujets âgés (≥ 65 ans) avec ou sans maladie sous-jacente	<p>Réactions locales et générales du jour 0 au jour 3; ES à tout moment au cours de l'étude</p> <p>Origine potentiellement auto-immune, et ES non sollicités (maladies, hospitalisations et décès) survenus à tout moment au cours des essais</p> <p><u>Toutes les réactions :</u> Plus fréquentes avec Fluad® (RR de 1,34; IC à 95 % : 1,28-1,40 dans l'ensemble; RR de 1,32; IC à 95 % : 1,23-1,41 pour les personnes âgées)</p> <p><u>Réactions locales :</u> (Douleur, chaleur au point d'injection, induration, érythème; bénignes ou modérées) Plus fréquentes avec Fluad® (RR de 1,71; IC à 95 % : 1,61-1,82 dans l'ensemble; RR de 1,74; IC à 95 % : 1,57-1,94 pour les personnes âgées)</p> <p><u>Réactions générales :</u> (myalgie, céphalées, fatigue et malaise) Plus fréquentes avec Fluad® (RR de 1,33; IC à 95 % : 1,22-1,46 chez l'ensemble de la population; RR de 1,29; IC à 95 % : 1,10-1,52 chez la population âgée)</p> <p><u>ES :</u> <i>ES graves/tous les essais :</i> moins fréquents avec Fluad® (RR de 0,86; IC à 95 % : 0,77-0,95 chez l'ensemble de la population; RR de 0,89; IC à 95 % : 0,90-0,99 chez la population âgée)</p> <p><i>ES graves – Essais témoins</i> Aucune différence (RR de 0,96; IC à 95 % : 0,86-1,06 dans l'ensemble; RR de 0,95; IC à 95 % : 0,85-1,06 pour les personnes âgées)</p>	s/o	Médiocre (aucune recension systématique)

Données sur l'innocuité du vaccin Fluad® chez les adultes âgés de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
				<p><u>Origine potentiellement auto-immune</u> : Aucune différence significative entre le vaccin contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®) et les vaccins sans adjuvant chez l'ensemble des sujets, les sujets non âgés (< 65 ans) et les sujets âgés (≥ 65 ans)</p> <p><u>Maladies</u> :</p> <p><i>Tous les essais</i> MCV - RR de 0,44; IC à 95 % : 0,35-0,55 (dans l'ensemble); RR de 0,58; 95 % : 0,47-0,73 (population âgée)</p> <p>Maladie chronique d'installation récente (MCIR) - RR de 0,71; IC à 95 % : 0,57-0,87 (dans l'ensemble); RR de 0,73; IC à 95 % : 0,59-0,91 (population âgée)</p> <p><i>Essais témoins</i> MCV - RR de 0,78; IC à 95 % : 0,63-0,97 (dans l'ensemble); RR de 0,82; IC à 95 % : 0,66-1,02 (population âgée)</p> <p>Maladie chronique d'installation récente (MCIR) - RR de 0,76; IC à 95 % : 0,62-0,95 (dans l'ensemble); RR de 0,70; IC à 95 % : 0,61-0,95 (population âgée)</p> <p><u>Hospitalisation</u> : Risque significativement inférieur d'hospitalisation (RR de 0,88; IC à 95 % : 0,79-0,99) chez l'ensemble de la population (mais non les personnes âgées – tous les essais) ayant reçu le vaccin contenant l'adjuvant MF59 comparativement aux vaccins sans adjuvant; aucune différence dans l'ensemble ni dans la population âgée dans les essais contrôlés</p> <p><u>Décès</u> : Risque significativement inférieur de décès chez l'ensemble de la population (RR de 0,67; IC à 95 % : 0,51-0,87) et chez les sujets âgés (RR de 0,70, IC à 95 % : 0,54-0,91) ayant reçu le vaccin contenant l'adjuvant MF59 comparativement aux vaccins sans adjuvant; aucune différence dans l'ensemble ni dans la population âgée dans les essais contrôlés</p>		

Données sur l'innocuité du vaccin Fluad® chez les adultes âgés de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. <i>Vaccine</i> . 2001;19(17-19):2673-80 ⁽¹¹⁾ .	Vaccin contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®) comparativement à divers vaccins sans adjuvant	Méta-analyse (données provenant d'une base de données cliniques) de divers ECR menés à l'insu des observateurs	Sujets âgés (≥ 65 ans) avec ou sans maladie sous-jacente	<p>Réactions locales et générales, et tous les ES au cours des 28 jours suivant la vaccination</p> <p><u>Réactions locales avec Fluad® : % année 1/% année 2/% année 3</u> Douleur 32/27/28 Érythème : 18/22/22 Induration : 15/11/13</p> <p><u>Réactions locales avec les comparateurs : % année 1/% année 2/% année 3</u> Douleur : 14/21/16 Érythème : 13/19/9 Induration : 10/8/6</p> <p>Pratiquement aucune différence dans les réactions locales signalées au jour 3</p> <p><u>Réactions générales avec Fluad® : % année 1/% année 2/% année 3</u> Malaise : 6/8/7 Céphalées : 6/8/7 Myalgie : 8/3/1 Fièvre (≥ 38 °C) : 1/1/1</p> <p><u>Réactions générales avec les comparateurs : % année 1/% année 2/% année 3</u> Malaise : 4/7/3 Céphalées : 4/7/3 Myalgie : 3/2/2 Fièvre (≥ 38 °C) : < 1/1/0</p> <p>Aucune différence dans les réactions générales signalées au jour 3</p> <p><u>ES nécessitant une consultation médicale dans les 7 jours suivant la vaccination :</u></p> <p>Aucune différence entre les groupes (risque relatif de 0,92; IC à 95 % : 0,66-1,30)</p>	s/o	Médiocre (aucune recension systématique)

Données sur l'innocuité du vaccin Fluad® chez les adultes âgés de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Baldo et coll. Comparison of three different influenza vaccines in institutionalised elderly. <i>Vaccine</i> . 2001;19(25-26):3472-5 ⁽¹⁶⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59; SU/MF59) comparativement à Mutagrip® (vaccin antigrippal à virion fractionné; vaccin fractionné) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chaque souche : A/Sydney/5/97 (H3N2), A/Beijing/262/95 (H1N1) et B/Beijing/184/93	ECR multicentrique à groupes parallèles et à DI	Personnes âgées (≥ 65 ans) en santé, mais présentant une maladie sous-jacente, résidant dans des centres d'accueil, réparties aléatoirement pour recevoir une dose unique de SU/MF59 (n = 100) ou du vaccin fractionné (n = 100)	Réactions locales et générales survenant la première semaine suivant l'immunisation 0,3 % des sujets ont signalé une réaction locale ou générale bénigne et transitoire durant la 1 ^{re} semaine suivant l'immunisation Aucune différence significative pour ce qui est de la fréquence des réactions entre les deux vaccins	I	Assez bonne (méthode de répartition aléatoire non rapportée; aucune analyse en IT)

Données sur l'innocuité du vaccin Fluad® chez les adultes âgés de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
de Bruijn et coll. Antibody induction by virosomal, MF59-adjuvanted, or conventional influenza vaccines in the elderly. <i>Vaccine</i> . 2007;26(1):119-27 ⁽¹⁷⁾ .	<p>Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59; VAGSUad) comparativement à Influvac® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant; VAGSU)</p> <p>Composition du vaccin : souches A/Fujian/411/2002 (H3N2), A/New Caledonia/20/99 (H1N1) et B/Shanghai/361/2002</p>	ECR multicentrique, à groupes parallèles et à l'insu des observateurs	Sujets âgés (> 60 ans) avec ou sans maladie sous-jacente, répartis aléatoirement pour recevoir le VAGSUad (n = 130) ou le VAGSU (n = 129)	<p>Réactions locales et générales au cours des 3 premiers jours suivant la vaccination; déclaration spontanée des ES</p> <p><u>Réactions locales</u> :</p> <p>VAGSUad : 46 % VAGSU : 19 % (p < 0,001)</p> <p>Douleur (la plus fréquente) (37 % dans le groupe recevant le VAGSUad et 9 % dans le groupe recevant le VAGSU)</p> <p><u>Réactions générales</u> :</p> <p>VAGSUad : 32 % VAGSU : 22 % (p = n.s.)</p> <p>Les plus fréquentes : céphalées (18 % avec le VAGSUad et 11 % avec le VAGSU) et malaise (13,8 % avec le VAGSUad et 8,6 % avec le VAGSU)</p> <p>La plupart des réactions locales et générales ont été bénignes; cependant, elles ont duré plus longtemps avec le VAGSUad (3 jours)</p> <p>Réactions modérées à graves plus fréquentes avec le VAGSUad (7 rapports de réactions locales et générales chacun pour le VAGSUad et 2 réactions générales pour le VAGSU)</p> <p><u>Effets secondaires du traitement</u> :</p> <p>VAGSUad : 13,8 % VAGSU : 6,3 %</p> <p>Les plus fréquents : arthralgies (0,8 % dans le groupe recevant le VAGSUad et 1,6 % dans le groupe recevant le VAGSU) et érythème au point d'injection (2,3 % dans le groupe recevant le VAGSUad et 0,0 % dans le groupe recevant le VAGSU)</p> <p>Le vaccin contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®) a été plus réactogène que le vaccin sous-unitaire sans adjuvant (Influvac®).</p>	I	Bonne

Données sur l'innocuité du vaccin Fluad® chez les adultes âgés de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
De Donato et coll. Safety and immunogenicity of MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly. <i>Vaccine</i> . 1999;17(23-24):3094-101 ⁽¹⁸⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacun des antigènes suivants : A/H1N1, A/H3N3 et B 3 immunisations annuelles	ECR à 2 groupes parallèles, mené dans un seul centre	192 sujets âgés (≥ 65 ans) sans maladie sous-jacente, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 94) ou Agrippal® (n = 98)	Réactions 30 minutes après l'injection; réactions locales ou générales 6 heures après l'immunisation; les ES ont été surveillés jusqu'à leur disparition. <u>Réactions locales</u> : Douleur (disparaissant en 48 h, transitoire, légère à modérée) : plus fréquente avec Fluad® qu'avec Agrippal® plus de cas de douleur modérée avec Fluad® (38 %) qu'avec Agrippal® (13 %); différence significative la 1 ^{re} et 2 ^e année (données non présentées, $p < 0,01$) Érythème au point d'injection : aucune différence entre les groupes Induration : plus fréquente avec Fluad® qu'avec Agrippal® la 2 ^e année (données non présentées) et la 3 ^e année (16 % vs 4 %, $p < 0,05$). <u>Réactions générales</u> : Peu fréquentes; les taux respectifs ont été similaires dans les 2 groupes. Céphalées : plus fréquentes avec Fluad® qu'avec Agrippal® (10 % vs 3 %, $p < 0,05$) la deuxième année seulement (10 % vs 3 %, $p < 0,05$). <u>ES</u> : Aucun ES grave n'a été signalé dans les 7 jours suivant la vaccination	I	Médiocre (caractéristiques initiales et méthode de répartition aléatoire non rapportées; aucune analyse en IT)
de Roux et coll. Impact of corticosteroids on the immune response to a MF59-adjuvanted influenza vaccine in elderly COPD-patients. <i>Vaccine</i> . 2006;24(10):1537-42 ⁽²⁸⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/H1N1, A/H3N3 et B	Étude de cohorte menée dans un seul centre	162 patients âgés (≥ 60 ans) atteints d'une MPOC, recevant des stéroïdes à action générale (SAG, n = 33) ou des stéroïdes en inhalation (SI, n = 87), ou ne recevant aucun stéroïde (GT, n = 42)	Réactions locales et générales et ES, du jour 0 à la semaine 4, puis jusqu'à la semaine 24 <u>Réactions locales</u> : Bénignes et transitoires chez 21 % des patients <u>Réactions générales</u> : Aucune réaction générale n'a été signalée <u>ES</u> : Aucun ES grave n'a été signalé. Aucun cas documenté de décès durant l'étude	II-3	Médiocre (petit échantillon; caractéristiques initiales des patients non rapportées; risque de biais de sélection)

Données sur l'innocuité du vaccin Fluad® chez les adultes âgés de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Gasparini et coll. Increased immunogenicity of the MF59-adjuvanted influenza vaccine compared to a conventional subunit vaccine in elderly subjects. <i>Eur J Epidemiol.</i> 2001;17(2):135-40 ⁽¹⁹⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/Shangdong/9/93 (H3N2), A/Texas/36/91 (H1N1) et B/Panama/45/90	ECR multicentrique à 2 groupes parallèles et à DI	308 sujets âgés (≥ 65 ans) en santé, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 204) ou Agrippal® (n = 104)	Réactions locales et générales du jour 0 à 6; ES (visite ou consultation d'un médecin) au cours des 28 jours suivant la vaccination, et ES graves (hospitalisations et décès) les jours 28 à 180 après l'immunisation <u>Réactions locales :</u> Plus fréquentes avec Fluad® qu'avec Agrippal® Douleur : 19 % vs 11 %, n.s. Chaleur : 13 % vs 9 %, n.s. Douleur au point d'injection : transitoire, légère et disparaissant spontanément. <u>Réactions générales :</u> Aucune différence entre les groupes. Faible incidence dans les deux groupes. <u>ES :</u> Aucun ES grave n'a été signalé	I	Médiocre (population sélectionnée; méthode de répartition aléatoire non rapportée)
Giammanco et coll. Immunogenicity and tolerability of two subunit influenza vaccines in patients with chronic obstructive bronchopneumopathy. <i>Journal of Preventive Medicine and Hygiene</i> 2005;46(3):85-7 ⁽²⁰⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal S1® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/New Caledonia/IVR116 (H1N1), A/Mosca/Resvir2002 (H3N2) et B/Shangdong/7/97	ECR à 2 groupes parallèles, mené dans un seul centre	54 adultes et sujets âgés (53 à 85 ans) présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 27) ou Agrippal® (n = 27)	Réactions locales et générales au cours des 3 jours suivant la vaccination, et température corporelle, saturation en oxygène et fonction ventilatoire au cours des 28 jours suivant la vaccination <u>Réactions locales :</u> Douleur au point d'injection et érythème (total de 13 patients); nombre de patients dans chaque groupe non rapporté <u>Réactions générales :</u> 3 rapports de fièvre et 3 rapports de SG (apparition rapide d'une fièvre, myalgie et mal de gorge) dans le groupe recevant Fluad® <u>ES :</u> Aucun ES grave n'a été signalé Aggravation de la fonction ventilatoire chez certains patients, sans cas de SG durant la période de suivi (3 patients dans le groupe recevant Fluad® et 4 patients dans le groupe recevant Agrippal® Aucune différence significative entre les deux groupes pour ce qui est de la fréquence des effets secondaires	I	Médiocre (petit échantillon; méthode de répartition aléatoire non rapportée; données sur l'innocuité non rapportées adéquatement)

Données sur l'innocuité du vaccin Fluad® chez les adultes âgés de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Li et coll. Safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in elderly Chinese subjects. <i>Immun Ageing</i> . 2008;5:2 ⁽²¹⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/California/7/2004 (H3N2) et B/Shanghai/361/2002	ECR de phases II/III, multicentrique, à 2 groupes parallèles, mené à l'insu des observateurs	600 sujets chinois âgés (≥ 65 ans) en santé, répartis aléatoirement dans un rapport de 2 :1 pour recevoir Fluad® (n = 400) ou Agrippal® (n = 200)	Réactions locales et générales, et tous les ES au cours des 22 jours suivant la vaccination Fluad® n = 391; Agrippal® n = 198 <u>Réactions locales :</u> Bénignes ou modérées et transitoires. Significativement plus fréquentes avec Fluad® qu'avec Agrippal® (24,0 % vs 15,2 %, p = 0,012) <i>Induration</i> (2,5 % vs 0,5 %; p < 0,05) <i>Douleur</i> (10,2 % vs 3,0 %; p ≤ 0,005) <u>Réactions générales :</u> Bénignes ou modérées et transitoires. Fièvre (15,9 % vs 7,6 %; p ≤ 0,005) Aucune différence entre les groupes. <u>ES :</u> Fièvre élevée : 1 sujet (0,3 %) dans le groupe recevant Fluad®	I	Médiocre (population sélectionnée; caractéristiques initiales des patients et méthode de répartition aléatoire non rapportées; aucune analyse en IT; risque de biais de sélection)
Menegon et coll. Influenza vaccines: antibody responses to split virus and MF59-adjuvanted subunit virus in an adult population. <i>Eur J Epidemiol</i> 1999;15(6):573-6 ⁽³⁰⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59; SU/MF59) comparativement à Mutagrip® (vaccin antigrippal à virion fractionné; VVF) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/Wuhan/359/95 (H3N2), A/Bayern/7/95 (H1N1) et B/Beijing/184/93	ECR à 2 groupes parallèles, à DI, mené dans un seul centre	200 adultes et sujets âgés (23 à 97 ans), avec ou sans maladie concomitante, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 100) ou Mutagrip® (n = 100) 194 sujets ont été suivis jusqu'à la fin de l'étude (96 dans le groupe recevant Fluad® et 98 dans le groupe recevant Mutagrip®)	Réactions locales et générales recueillies par entrevue téléphonique 1 semaine après la vaccination <u>Réactions locales :</u> Plus fréquentes avec Fluad® qu'avec Mutagrip® (15,6 % vs 3,1 %; p < 0,05) Toutes les réactions ont été bénignes et transitoires <u>Réactions générales :</u> Aucune différence significative entre les groupes (28,1 % dans le groupe recevant Fluad® comparativement à 20,4 % dans le groupe recevant Mutagrip®) Toutes les réactions ont été bénignes et transitoires <u>ES :</u> Aucun ES grave n'a été signalé	I	Assez bonne (méthode de répartition aléatoire non rapportée; caractéristiques initiales des patients non appropriées; aucune analyse en IT)

Données sur l'innocuité du vaccin Fluad® chez les adultes âgés de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Minutello et coll. Safety and immunogenicity of an inactivated subunit influenza virus vaccine combined with MF59 adjuvant emulsion in elderly subjects, immunized for three consecutive influenza seasons. <i>Vaccine</i> . 1999;17(2):99-104 ⁽²²⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal S1® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes lors de la première vaccination : A/Taiwan/1/86 (H1N1), A/Beijing/353/89 (H3N2) et B/Yamagata/16/88 Deuxième vaccination : A/Texas/36/91 (H1N1), A/Beijing/32/92 (H3N2) et B/Panama/45/90 Troisième vaccination : A/Texas/36/92 (H1N1), A/Shangdong/9/93 (H3N2) et B/Panama/45/90	ECR de phase II, à 2 groupes parallèles, à l'insu des observateurs, mené dans un seul centre (immunisation durant 3 années consécutives)	92 sujets âgés (≥ 65 ans) sur pied en santé, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 46) ou Agrippal® (n = 46) lors de la 1 ^{re} vaccination; 74 sujets ont reçu la 2 ^e vaccination et 67 ont reçu la 3 ^e vaccination	Réactions locales et générales du jour 0 à 6, et tous les ES <u>En général, les réactions</u> étaient bénignes et transitoires, survenant dans les 48 premières heures <u>Réactions locales</u> : Significativement plus fréquentes avec Fluad® qu'avec Agrippal™ pour ce qui est de : <i>Sensibilité</i> (41 % vs 6,5 %, $p = 0,01$) lors de la 1 ^{re} immunisation <i>Érythème</i> (38,5 % vs 14 %, $p = 0,05$) lors de la 2 ^e immunisation <u>Réactions générales</u> : Significativement plus fréquentes avec Fluad® qu'avec Agrippal™ pour ce qui est du malaise (15 % vs 0 %, $p = 0,05$) lors de la 1 ^{re} immunisation <u>ES</u> : Aucun ES grave n'a été signalé après les 3 immunisations	I	Médiocre (petit échantillon de patients; population sélectionnée pour la phase II de l'étude; méthode de répartition aléatoire non rapportée)

Données sur l'innocuité du vaccin Fluad® chez les adultes âgés de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Pregliasco et coll. Immunogenicity and safety of three commercial influenza vaccines in institutionalized elderly. <i>Aging (Milano)</i> . 2001;13(1):38-43 ⁽²³⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59; VSUa) comparativement à Inflexal Berna (vaccin à virus entier; VVE) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/Beijing/262/95 (H1N1), A/Sydney/5/97 (H3N2) et B/Beijing/184/93	ECR multicentrique, à groupes parallèles et à l'insu des observateurs	Sujets âgés (≥ 64 ans; état de santé non rapporté) résidant dans 4 centres d'accueil, répartis aléatoirement pour recevoir l'un des vaccins	Réactions locales et générales au cours des 72 heures suivant la vaccination, et tous les ES <u>Réactions locales</u> : 4 dans le groupe recevant le VSUa, et 1 dans le groupe recevant le VVE <u>Réactions générales</u> : 2 dans le groupe recevant le VVE <u>ES</u> : Aucun ES grave n'a été signalé après les 3 immunisations; incidence cumulative du SG de 8,3 % également distribuée dans les sites <u>Décès</u> : 30 décès (1 lié à des complications respiratoires); aucun lié à la vaccination	I	Médiocre (petit échantillon de patients; sous-groupe sélectionné pour un prélèvement sanguin; caractéristiques initiales des patients non rapportées; risque de biais de sélection)
Ruft et coll. Open, randomized study to compare the immunogenicity and reactivity of an influenza split vaccine with an MF59-adjuvanted subunit vaccine and a virosome-based subunit vaccine in elderly. <i>Infection</i> . 2004;32(4):191-8 ⁽²⁴⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Fluarix™ (vaccin fractionné) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2) et B/Shangdong/797/2001	ECR ouvert, multicentrique et à groupes parallèles	Sujets âgés (≥ 60 ans; état de santé non rapporté) qui, au cours de la saison précédente n'ont pas été vaccinés contre la grippe ni n'ont souffert de la grippe; ils ont été répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 273) ou Fluarix™ (n = 272)	Réactions locales et générales au cours des 3 jours suivant la vaccination, et tous les ES au cours des 28 jours suivant la vaccination ± 7 jours <u>Réactions locales</u> : Fluad® vs Fluarix™ Rougeur : 20,1 vs 14,3 % Douleur : 30,8 vs 16,9 % Induration : 20,5 vs 14,7 % <u>Réactions générales</u> : Comparables dans les 3 groupes de traitement Significativement plus fréquentes avec Fluad® qu'avec Fluarix™ (52,4 % vs 42,3 %, p = 0,021) <u>ES</u> : Aucun ES signalé. Innocuité similaire chez les sujets de ≥ 60 ans et ceux de ≥ 65 ans	I	Bonne (état de santé non rapporté)

Données sur l'innocuité du vaccin Fluad® chez les adultes âgés de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Sindoni et coll. Comparison between a conventional subunit vaccine and the MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in the elderly: an evaluation of the safety, tolerability and immunogenicity. <i>J Prev Med Hyg.</i> 2009;50(2):121-6 ⁽²⁵⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal™ (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Moscow/10/99 (H3N2) et B/Shangdong/7/97	ECR multicentrique, ouvert, à deux groupes parallèles	195 sujets âgés (≥ 65 ans; état de santé non rapporté), répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 96) ou Agrippal™ (n = 99)	Réactions locales et générales au cours des 7 jours suivant la vaccination, et tous les ES au cours du premier mois suivant la vaccination <u>Réactions locales</u> : Plus fréquentes avec Fluad® qu'avec Agrippal™ (50 % vs 27,27 %; $p < 0,001$), au moins une réaction locale signalée <u>Réactions générales</u> : Plus fréquentes avec Fluad® qu'avec Agrippal™ (23,96 % vs 18,2 %; $p < 0,001$) Les réactions aux 2 vaccins ont été bénignes ou modérées, et transitoires <u>ES</u> : Aucun ES grave n'a été signalé	I	Assez bonne (caractéristiques initiales des patients non rapportées)
Squarcione et coll. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a split and a subunit-adjuvanted influenza vaccine in elderly subjects. <i>Vaccine.</i> 2003;21(11-12):1268-74 ⁽²⁶⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Vaxigrip® (vaccin fractionné) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/Beijing/262/95 (H1N1), A/Sydney/5/97 (H3N2) et B/Beijing/184/93	ECR de phase IV, ouvert, multicentrique, et à 2 groupes parallèles	2 150 sujets âgés (≥ 65 ans) en santé, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 1074) ou Vaxigrip® (n = 1076)	Réactions locales et générales les jours 0 à 3; ES les jours 0 à 21 <u>Réactions locales</u> : Similaires dans les 2 groupes, sauf pour la douleur à retardement (30 min-3j) douleur (6,6 % dans le groupe recevant Fluad® comparativement à 3,9 % dans le groupe recevant Vaxigrip®, $p = 0,005$) <u>Réactions générales</u> : Similaires dans les 2 groupes (6,5 % dans le groupe recevant Fluad® vs 6,0 % dans le groupe recevant Vaxigrip®) sauf pour les réactions immédiates (dans les 30 min) (0,6 % Fluad® vs 0 % Vaxigrip®, $p = 0,015$) Globalement, la fréquence des réactions locales et générales a été faible avec les 2 vaccins. Les réactions ont été bénignes ou modérées, et transitoires <u>ES</u> : 9 ES graves signalés, mais aucun n'était lié au vaccin	I	Assez bonne (caractéristiques initiales des patients et méthode de répartition aléatoire non rapportées)

Données sur l'innocuité du vaccin Fluad® chez les adultes âgés de 61 ans et plus						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Van Damme et coll. Evaluation of non-inferiority of intradermal versus adjuvanted seasonal influenza vaccine using two serological techniques: a randomised comparative study. <i>BMC Infect Dis.</i> 2010;10:134 ⁽²⁷⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59; 0,5 mL par voie IM) comparativement à Intanza®. (vaccin fractionné; 0,1 mL par voie ID) 15 µg de chacune des souches	ECR de phase III, ouvert NCT00554333 Comparaison avec Fluad® (vaccin à virion fragmenté avec adjuvant MF59C, par voie IM) 2007-2008	795 sujet (n = 398 ID, n = 397 IM) Adultes de ≥ 65 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Érythème (63,1 % vs 13,4 %); œdème (34,2 % vs 8,6 %); induration (32,9 % vs 10,6 %); et prurit (28,1 % vs 6,5 %) plus fréquents dans le groupe ID • Incidence des réactions générales dans les 2 groupes • 2/6 ES graves liés au vaccin; pneumonie et zona facial dans le groupe ID et le groupe IM avec adjuvant, respectivement 	I	Bonne

Données sur l'immunogénicité du vaccin Fluad® chez les adultes (18 à 60 ans) avec ou sans maladie concomitante						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Baldo et coll. Family Medicine Group of Pianiga. MF59-adjuvanted influenza vaccine confers superior immunogenicity in adult subjects (18-60 years of age) with chronic diseases who are at risk of post-influenza complications. <i>Vaccine</i> . 2007;25(20):3955-61 ⁽³³⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59; SU/MF59) comparativement à Influpozzi Subunita® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant; SU) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/California/7/2004 (H3N2) et B/Shanghai/361/2002	ECR multicentrique, à 2 groupes parallèles et à DI	238 sujets adultes (18-60 ans) atteints d'une maladie chronique (cancer, diabète, ou affection cardiaque ou pulmonaire), répartis aléatoirement pour recevoir le vaccin SU/MF59 (n = 120) ou SU (n = 118)	<p>TMG, FAMG, RMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH, 4 semaines après la vaccination</p> <p><u>Séroprotection (> 70%) :</u> Conférée par SU/MF59 contre les souches A/H1N1 et A/H3N2; conférée par SU contre la souche A/H1N1 seulement</p> <p>SU/MF59 vs SU : A/H3N2 : 75,0 % vs 57,6 %; $p = 0,002$ A/H1N1 : 97,5 % vs 96,6 %, n.s. B : 69,2 % vs 61,0 %, n.s.</p> <p><u>Séroconversion (> 40%) :</u> Conférée par SU/MF59 contre les 3 antigènes; conférée par SU contre la souche A/H1N1 seulement</p> <p><u>SU/MF59 vs SU :</u> A/H3N2 : 52,5 % vs 33,1 %; $p = 0,02$ A/H1N1 : 57,5 % vs 55,9 %, n.s. B : 46,7 % vs 36,4 %, n.s.</p> <p><u>TMG post-vaccination :</u> Les 2 vaccins ont été associés à une augmentation significative des TMG post-vaccination contre les 3 souches.</p> <p><u>RMG post-vaccination :</u> Le vaccin SU/MF59 a entraîné des TMG significativement plus élevés contre les souches A/H3N2 ($p < 0,001$) et B ($p < 0,02$) comparativement au vaccin SU</p> <p><u>FAMG (> 2,5) :</u> Obtenu avec les 2 vaccins contre les 3 antigènes</p> <p>L'ajout de l'adjuvant MF59 a amélioré l'immunogénicité du vaccin antigrippal sous-unitaire chez les adultes atteints d'une maladie chronique</p>	I	Bonne

Données sur l'immunogénicité du vaccin Fluad® chez les adultes (18 à 60 ans) avec ou sans maladie concomitante						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Durando et coll. Safety and immunogenicity of two influenza virus subunit vaccines, with or without MF59 adjuvant, administered to human immunodeficiency virus type 1-seropositive and -seronegative adults. <i>Clin Vaccine Immunol.</i> 2008 ;15(2):253-9 ⁽³⁴⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal™ (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/California/7/2004 (H3N2) et B/Shanghai/361/2002	ECR ouvert, à 2 groupes parallèles, et mené dans un seul centre 2005-2006	256 adultes (18 à 65 ans), séronégatifs ou séropositifs pour le VIH-1, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 127) ou Agrippal™ (n = 129) <u>4 groupes</u> : Fluad®, VIH-1(-) (n = 81); Fluad®, VIH-1(+) (n = 46); Agrippal™, VIH-1(-) (n = 80); Agrippal™, VIH-1(+) (n = 49)	TMG, RMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH, 4 et 12 semaines après la vaccination <u>Séroprotection (> 70 %) :</u> Conférée par les 2 vaccins contre les 3 antigènes. Différence non significative entre les groupes <u>Séroconversion (> 40 %) :</u> Conférée par les 2 vaccins contre les 3 antigènes. Différence non significative entre les groupes <u>TMG post-vaccination :</u> Après la correction de Beyer, les TMG étaient significativement plus élevés avec Fluad® qu'avec Agrippal™ contre tous les sous-types vaccinaux, bien qu'une signification statistique n'ait été obtenue que contre les souches A/H1N1 (p = 0,005) et B (p = 0,023) chez les sujets séronégatifs pour le VIH-1; Fluad® a produit des TMG plus élevés qu'Agrippal™ contre la souche A/H3N2 (p = 0,003) chez les sujets séropositifs pour le VIH-1 seulement. Une valeur près du seuil de signification a été obtenue pour la souche A/H1N1 chez les sujets séropositifs (p = 0,097) Les 2 vaccins ont conféré une bonne immunogénicité chez les adultes infectés ou non par le VIH-1. Aucune conclusion définitive ne peut être tirée sur la supériorité de Fluad® par rapport à Agrippal™.	I	Médio-cre (petit échantillon de sujets; méthode de répartition aléatoire non rapportée)

Données sur l'immunogénicité du vaccin Fluad® chez les adultes (18 à 60 ans) avec ou sans maladie concomitante						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Frey et coll. Comparison of the safety, tolerability, and immunogenicity of a MF59-adjuvanted influenza vaccine and a non-adjuvanted influenza vaccine in non-elderly adults. <i>Vaccine</i> . 2003;21(27-30):4234-7 ⁽³⁵⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Fluzone® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/Texas/39/91 (H1N1), A/Johannesburg/33/94 (H3N2) et B/Harbin/7/94 (1 ^{re} immunisation); et A/Texas/39/91 (H1N1), A/Nanchang/933/95 (H3N2) et B/Harbin/7/94 (2 ^e immunisation)	ECR multicentrique, à 2 groupes parallèles et à l'insu des observateurs 1995-1996 Prolongement de l'étude pour une injection subséquente l'année 2 : 1996-1997	301 sujets adultes (18 à 64 ans), en santé, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 150) ou Fluzone® (n = 151) Année 2 : Fluad (n = 99) Fluzone (n = 94)	<p>TMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH, 4 semaines et 180 jours après la vaccination</p> <p><u>Séroprotection (> 70 %) :</u> Conférée par les 2 vaccins contre les 3 antigènes. Différence non significative entre les groupes</p> <p><u>Séroconversion (> 40 %) :</u> Conférée par les 2 vaccins contre les 3 antigènes. Différence significative contre la souche B (Fluad® : 83 % vs Fluzone® : 71 %, $p = 0,008$)</p> <p><u>TMG post-vaccination :</u> Différence non significative entre les groupes</p> <p>Année 2 : 28 jours après l'injection</p> <p><u>Séroprotection :</u> Différence significative contre la souche A/H3N2 (Fluad 53 % vs Fluzone 26 %, $p < 0,0001$)</p> <p><u>Séroconversion :</u> Différence significative atteinte contre A/H3N2 (Fluad® 55 % vs Fluzone 32 %, $p \leq 0,0005$)</p> <p><u>TMG post-vaccination :</u> TMG plus élevés contre H3N2 avec Fluad vs Fluzone (112 vs 71, $p \leq 0,001$)</p> <p>Aucune différence significative observée au jour 180 sauf dans le % de sujets ayant un titre : 160 contre A/H1N1 (Fluad 57 % vs Fluzone 73 %, $p = 0,025$)</p> <p>Fluad était un peu plus immunogène chez les adultes en santé contre la souche B après la 1^{re} injection et contre A/H3N2 après la 2^e injection.</p>	I	Médio-cré (méthode de répartition aléatoire non rapportée; aucun suivi des ES)

Données sur l'immunogénicité du vaccin Fluad® chez les adultes (18 à 60 ans) avec ou sans maladie concomitante						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Gabutti et coll. Safety and immunogenicity of conventional subunit and MF59-adjuvanted influenza vaccines in human immunodeficiency virus-1-seropositive patients. <i>J Int Med Res.</i> 2005 ;33(4):406-16 ⁽³⁶⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal™ (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Moscow/10/99 (H3N2) et B/Hong Kong/330/2001	ECR à 2 groupes parallèles, mené dans un seul centre 2002-2003	37 sujets adultes (18 à 65 ans), séropositifs pour le VIH-1, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 18) ou Agrippal™ (n = 19)	TMG, RMG, taux de séroconversion et taux de séroprotection selon le test d'IH, 4 semaines et 180 jours après la vaccination <u>Séroprotection (> 70 %) :</u> Conférée par les 2 vaccins contre les 3 antigènes. Différence non significative entre les groupes <u>Séroconversion (> 40 %) :</u> Conférée par les 2 vaccins contre les 3 antigènes. Différence non significative entre les groupes <u>TMG post-vaccination :</u> Différence non significative entre les groupes Les 2 vaccins, Fluad® et Agrippal™, étaient immunogènes, et les anticorps contre les 3 souches avaient persisté après 180 jours	I	Médiocre (petit échantillon de sujets; méthode de répartition aléatoire non rapportée)

Données sur l'innocuité du vaccin Fluad® chez les adultes (18 à 60 ans) avec ou sans maladie concomitante						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Baldo et coll. Groupe de médecine familiale de Pianiga. MF59-adjuvanted influenza vaccine confers superior immunogenicity in adult subjects (18-60 years of age) with chronic diseases who are at risk of post-influenza complications. <i>Vaccine.</i> 2007;25(20):3955-61 ⁽³³⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59; SU/MF59) comparativement à Influpozzi Subunità® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant; SU) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/California/7/2004 (H3N2) et B/Shanghai/361/2002	ECR multicentrique à 2 groupes parallèles et à DI 2005-2006	256 sujets adultes (18-60 ans) atteints d'une maladie chronique (cancer, diabète, ou affection cardiaque ou pulmonaire), répartis aléatoirement pour recevoir le vaccin SU/MF59 (n = 128) ou SU (n = 128)	Réactions locales et générales au cours des 7 jours suivant la vaccination, et ES au cours des 4 semaines suivant la vaccination <u>Réactions locales :</u> Plus fréquentes avec le vaccin SU/MF59 qu'avec SU (46,9 % vs 24,2 %; $p < 0,001$) Douleur (28,9 % vs 8,6 %; $p < 0,001$) Érythème (12,5 % vs 4,7 %; $p < 0,05$) <u>Réactions générales :</u> Aucune différence significative entre les groupes (25,7 % vs 18,8 %) <u>ES :</u> Aucun ES grave n'a été signalé	I	Bonne

Données sur l'innocuité du vaccin Fluad® chez les adultes (18 à 60 ans) avec ou sans maladie concomitante						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Durando et coll. Safety and immunogenicity of two influenza virus subunit vaccines, with or without MF59 adjuvant, administered to human immunodeficiency virus type 1-seropositive and -seronegative adults. <i>Clin Vaccine Immunol.</i> 2008 ;15(2):253-9 ⁽³⁴⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal™ (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/California/7/2004 (H3N2) et B/Shanghai/361/2002	ECR ouvert, à 2 groupes parallèles, et mené dans un seul centre 2005-2006	256 adultes (18 à 65 ans), séronégatifs ou séropositifs pour le VIH-1, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 127) ou Agrippal™ (n = 129) <u>4 groupes</u> : Fluad®, VIH-1(-) (n = 81); Fluad®, VIH-1(+) (n = 46); Agrippal™, VIH-1(-) (n = 80); Agrippal™, VIH-1(+) (n = 49)	Réactions locales et générales au cours des 4 jours suivant la vaccination, et ES au cours des 4 semaines suivant la vaccination <u>Réactions locales</u> : Plus fréquentes avec Fluad® qu'avec Agrippal™ dans les groupes VIH-1 (+) et VIH-1 (-) Signification notée pour la douleur et l'induration ($p < 0,01$ chez les patients VIH-1[-], et n.s. chez les patients VIH-1[+]) <u>Réactions générales</u> : Plus fréquentes avec Fluad® qu'avec Agrippal™ dans les 2 groupes. Patients VIH-1 (-) : frissons, malaise, asthénie ($p < 0,05$), céphalées et fièvre ($p < 0,01$) Patients VIH-1 (+) : frissons ($p < 0,05$) et fièvre ($p < 0,01$) <u>ES</u> : Aucun ES grave n'a été signalé Fluad a été mieux toléré chez les participants VIH-(+) que chez les sujets VIH(-). La plupart des signes et symptômes ont été classés comme bénins et ont disparu dans les 48-72 heures suivantes Aucun changement significatif dans le nombre de lymphocytes CD4 et dans les taux d'ARN du VIH-1, mesurés pour chaque groupe, après la vaccination	I	Médiocre (petit échantillon de sujets; méthode de répartition aléatoire non rapportée)

Données sur l'innocuité du vaccin Fluad® chez les adultes (18 à 60 ans) avec ou sans maladie concomitante						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Frey et coll. Comparison of the safety, tolerability, and immunogenicity of a MF59-adjuvanted influenza vaccine and a non-adjuvanted influenza vaccine in non-elderly adults. <i>Vaccine</i> . 2003;21(27-30):4234-7 ⁽³⁵⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparative-ment à Fluzone® (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/Texas/39/91 (H1N1), A/Johannesburg/33/94 (H3N2) et B/Harbin/7/94 (1 ^{re} immunisation); et A/Texas/39/91 (H1N1), A/Nanchang/933/95 (H3N2) et B/Harbin/7/94 (2 ^e immunisation)	ECR multicentrique, à 2 groupes parallèles et à l'insu des observateurs 2 saisons (1995-1996 et 1996-1997)	301 sujets adultes (18-64 ans), en santé, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 150) ou Fluzone® (n = 151) Prolongement de l'étude à la saison 2 : N = 200 sujets de retour Fluad® (n = 104) ou Fluzone® (n = 96)	Réactions locales et générales au cours des 7 premiers jours suivant la vaccination, pour la 1 ^{re} et la 2 ^e injection. <u>Réactions locales</u> : Plus fréquentes avec Fluad® qu'avec Fluzone® pour la douleur (90 % vs 64 %, $p \leq 0,001$) et la chaleur (28 % vs 18 %, $p \leq 0,05$) lors de la 1 ^{re} immunisation; et pour la douleur (84 % vs 69 %, $p \leq 0,05$) lors de la 2 ^e immunisation) <u>Réactions générales</u> : Plus fréquentes avec Fluad® qu'avec Fluzone® pour les frissons (5 % vs 1 %, $p \leq 0,05$) et la myalgie (15 % vs 6 %, $p \leq 0,05$) et l'usage d'analgésiques/ antipyrétiques (39 % vs 26 %, $p \leq 0,05$) lors de la 1 ^{re} immunisation; et aucune différence significative lors de la 2 ^e immunisation) La plupart des réactions locales et générales ont été classées comme bénignes dans les 2 groupes	I	Médiocre (méthode de répartition aléatoire non rapportée; aucun suivi des ES)

Données sur l'innocuité du vaccin Fluad® chez les adultes (18 à 60 ans) avec ou sans maladie concomitante						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Gabutti et coll. Safety and immunogenicity of conventional subunit and MF59-adjuvanted influenza vaccines in human immunodeficiency virus-1-seropositive patients. <i>J Int Med Res.</i> 2005 ;33(4):406-16 ⁽³⁶⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal™ (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Moscow/10/99 (H3N2) et B/Hong Kong/330/2001	ECR à 2 groupes parallèles, mené dans un seul centre 2002-2003	37 sujets adultes (18 à 65 ans), séropositifs pour le VIH-1, répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 18) ou Agrippal™ (n = 19)	Réactions locales et générales au cours des 4 jours suivant la vaccination, et ES au cours des 30 jours suivant la vaccination <u>Réactions locales</u> : Plus fréquentes avec Fluad® qu'avec Agrippal™ Douleur et rougeur (5 patients vs 2 patients) <u>Réactions générales</u> : Aucune différence significative entre les groupes : fièvre (2 patients vs 1 patient) <u>ES</u> : Aucun ES grave n'a été signalé Toutes les réactions ont complètement disparu dans les 48-72 heures suivantes Aucun changement significatif dans le nombre de CD4 avec Fluad Aucun changement significatif dans la virémie à n'importe quel moment dans les 2 groupes Fluad® et Agrippal™ sont sûrs et peuvent être utilisés chez les patients séropositifs pour le VIH-1	I	Médio-cre (petit échantillon de sujets; méthode de répartition aléatoire non rapportée)
Magnani et coll. Safety and efficacy of two types of influenza vaccination in heart transplant recipients: a prospective randomised controlled study. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2005;24(5):588-92 ⁽³⁷⁾ .	Fluad® (vaccin antigrippal sous-unitaire contenant l'adjuvant MF59) comparativement à Agrippal™ (vaccin antigrippal sous-unitaire sans adjuvant) et aucune vaccination 0,5 mL par voie IM; 15 µg de chacune des souches suivantes : A/Beijing/262/95 (H1N1), A/Sydney/5/97 (H3N2) et B/Beijing/184/93	ECR à 3 groupes parallèles, mené dans un seul centre 1999	58 adultes receveurs d'une greffe cardiaque (état stable, > 6 mois depuis la greffe), répartis aléatoirement pour recevoir Fluad® (n = 21) ou Agrippal™ (n = 21), ou aucune vaccination (GT; n = 16)	Réactions locales et générales au cours des 4 jours suivant la vaccination, et ES au cours des 30 jours suivant la vaccination <u>Réactions locales</u> : Non signalées <u>Réactions générales</u> : Aucune différence significative entre les 2 groupes vaccinés <u>ES</u> : Aucun ES grave n'a été associé à la vaccination	I	Médio-cre (petit échantillon de sujets; méthode de répartition aléatoire non rapportée; données sur l'innocuité non complètes)

Données sur l'innocuité du vaccin Fluad® chez les adultes (18 à 60 ans) avec ou sans maladie concomitante						
Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des principales observations (texte ou données)	Niveau des preuves	Qualité
Tsai et coll. Exposure to MF59-adjuvanted influenza vaccines during pregnancy--a retrospective analysis. <i>Vaccine</i> 2010;28(7):1877-80 ⁽³⁹⁾ .	Vaccins contre la grippe contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®, Aflunov®, Focetria®, et divers vaccins antigrippaux tétravalents expérimentaux avec adjuvant) comparativement à des vaccins contre la grippe sans adjuvant (Agrippal™ et Optaflu®)	Étude rétrospective (données provenant de la base de données de Novartis sur les vaccins administrés durant une grossesse, de 1991 à 2009)	Sujets de sexe féminin (16 à 42 ans) exposés sans le vouloir durant leur grossesse à un vaccin antigrippal contenant l'adjuvant MF59 (n = 43) ou à un vaccin antigrippal ne contenant aucun adjuvant (n = 60)	Issue de la grossesse (avec l'adjuvant MF59 vs sans adjuvant) : Normale : 70 % vs 75 % Anormale : 21 % vs 23 % Avortement provoqué : 9 % vs 2 % Des résultats similaires ont été observés lorsque l'analyse a porté sur un intervalle d'exposition allant de -30 jours à +45 jours après la dernière période menstruelle. L'issue des grossesses a été similaire dans les 2 groupes	II-2	Médiocre (petit échantillon de sujets; risque de biais de sélection)

Tableau 9 : Niveaux de preuve fondés sur la méthodologie de la recherche

I	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif randomisé.
II-1	Données obtenues dans le cadre d'essais comparatifs, sans randomisation.
II-2	Données obtenues dans le cadre d'études analytiques de cohortes ou cas/témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche utilisant des indicateurs cliniques de résultats de l'efficacité d'un vaccin.
II-3	Données provenant d'études de plusieurs séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires obtenus dans un contexte non contrôlé (comme les résultats de l'introduction de la pénicilline dans les années 1940) pourraient aussi être considérés comme faisant partie de ce type de données probantes.
III	Opinions d'experts respectés fondées sur l'expérience clinique, des études descriptives et des études de cas ou des rapports de comités d'experts.

Tableau 10 : Cote de qualité des preuves (validité interne)

Bonne	Étude (notamment les méta-analyses ou les recensions systématiques) répondant bien à tous les critères propres à la méthodologie*.
Assez bonne	Étude (notamment les méta-analyses ou les recensions systématiques) ne répondant pas (ou du moins pas clairement) à au moins un critère propre à la méthodologie* mais n'ayant pas de « lacune majeure » connue.
Mauvaise	Étude (notamment les méta-analyses ou les recensions systématiques) ayant au moins une « lacune majeure » propre à la méthodologie* ou une accumulation de lacunes moins importantes ne permettant pas de formuler des recommandations à partir des résultats de l'étude.

* Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris et coll., 2001⁽⁴³⁾

Tableau 11 : Recommandations du CCNI concernant l'immunisation – Catégories

A	Les données probantes sont suffisantes pour recommander l'immunisation.
B	Les données probantes sont acceptables pour recommander l'immunisation.
C	Les données probantes existantes sont contradictoires et ne permettent pas de faire une recommandation pour ou contre l'immunisation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décisions.
D	Les données probantes sont acceptables pour déconseiller l'immunisation.
E	Les données probantes sont suffisantes pour déconseiller l'immunisation.
I	Les données probantes sont insuffisantes (en quantité ou en qualité) pour formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décisions.

Tableau 12 : Critères d'immunogénicité de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) servant à l'homologation annuelle des vaccins contre la grippe au moyen de l'IH (inhibition de l'hémagglutination) et de l'HRS (hémolyse radiale simple)⁽¹⁰⁾.

Critère	Définition	18-59 ans
Séroconversion ou augmentation significative du taux	<p><i>Test d'IH :</i> Pourcentage de vaccins entraînant des titres < 10 avant la vaccination et des titres post-vaccination ≥ 40 OU titres ≥ 10 et au moins quatre fois plus élevés après la vaccination</p> <p><i>Méthode de l'HRS :</i> Pourcentage de vaccins ayant des titres négatifs avant la vaccination et générant une zone d'hémolyse ≥ 25 mm² (après la vaccination) OU augmentation ≥ 50 % de la zone d'hémolyse après la vaccination</p>	> 40 %
Séroprotection	Pourcentage de sujets vaccinés obtenant des titres IH post-vaccination ≥ 40 OU obtenant une zone d'hémolyse (HRS) > 25 mm ²	> 70 %
Augmentation des titres moyens géométriques	Ratio des TMG pré/post-vaccination	> 2,5

Liste des abréviations

µg	microgramme
AVC	accident vasculaire cérébral
BCG	bacille Calmette-Guérin
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
DI	double insu
ECR	essai comparatif randomisé
EMA	Agence européenne pour l'évaluation des médicaments
EN	épreuve de neutralisation
ES	effets secondaires
FAMG	facteur d'augmentation de la moyenne géométrique
H	antigène hémagglutinine
HRS	hémodialyse radiale simple
IC	intervalle de confiance
ID	intradermique
IgE	immunoglobuline E
IH	inhibition de l'hémagglutination
IM	intramusculaire
IT	intention de traiter
mL	millilitre
mm	millimètre
MN	microneutralisation
n.s.	non significatif
OMS	Organisation mondiale de la santé
pH1N1	virus de la grippe pandémique H1N1
RMG	ratio des titres moyens géométriques
RMTC	Relevé des maladies transmissibles au Canada
SCA	syndrome coronarien aigu
SGB	syndrome de Guillain-Barré
SOR	syndrome oculo-respiratoire
SU	sous-unitaire
TMG	titre moyen géométrique
VTI	vaccin antigrippal trivalent inactivé
VTI-ID	vaccin antigrippal trivalent inactivé administré par voie intradermique

Références

1. Puig-Barbera J. MF59®-adjuvanted seasonal influenza vaccine. *Aging Health*. 2009;5(4):475-81.
2. El Sahly H. MF59TM as a vaccine adjuvant: a review of safety and immunogenicity. *Expert Review of Vaccines*. 2010;9(10):1135-41.
3. Novartis Vaccines Inc. Fluad® product monograph. Cambridge (MA): Novartis Vaccines Inc;2010 .
4. Iob A, Brianti G, Zamparo E, et al. Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvant influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. *Epidemiology & Infection*. 2005;133(4):687-93.
5. Puig-Barbera J, Diez-Domingo J, Varea AB, et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine*. 2007;25(42):7313-21.
6. Puig-Barbera J, Diez-Domingo J, Perez Hoyos S, et al. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine*. 2004;23(3):283-9.
7. Mannino S, Villa M, Apolone G, et al. Effectiveness of influenza vaccination with Fluad® versus a subunit influenza vaccine. Poster presented at: Canadian Geriatrics Society 31st Annual Scientific Meeting. 2011:Vancouver.
8. Banzhoff A, Pellegrini M, Del Giudice G, et al. MF59-adjuvanted vaccines for seasonal and pandemic influenza prophylaxis. *Influenza Other Respi Viruses*. 2008;2(6):243-9.
9. Committee for Proprietary Medicinal Products (CHMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1997.
10. Banzhoff A, Nacci P, Podda A. A new MF59-adjuvanted influenza vaccine enhances the immune response in the elderly with chronic diseases: results from an immunogenicity meta-analysis. *Gerontology*. 2003;49(3):177-84.
11. Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine*. 2001;19(17-19):2673-80.
12. Ansaldi F, Zancolli M, Durando P, et al. Antibody response against heterogeneous circulating influenza virus strains elicited by MF59- and non-adjuvanted vaccines during seasons with good or partial matching between vaccine strain and clinical isolates. *Vaccine*. 2010;28(25):4123-9.
13. Ansaldi F, Bacilieri S, Durando P, et al. Cross-protection by MF59-adjuvanted influenza vaccine: neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibody activity against A(H3N2) drifted influenza viruses. *Vaccine*. 2008;26(12):1525-9.
14. Baldo V, Baldovin T, Pellegrini M, et al. Immunogenicity of three different influenza vaccines against homologous and heterologous strains in nursing home elderly residents. *Clinical & Developmental Immunology*. 2010;2010:517198.
15. Baldo V, Baldovin T, Floreani A, et al. Response to influenza vaccine in people with non-protective HI antibody titers. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(11):843-5.
16. Baldo V, Menegon T, Bonello C, et al. Comparison of three different influenza vaccines in institutionalised elderly. *Vaccine*. 2001;19(25-26):3472-5.
17. de Bruijn I, Meyer I, Gerez L, et al. Antibody induction by virosomal, MF59-adjuvanted, or conventional influenza vaccines in the elderly. *Vaccine*. 2007;26(1):119-27.
18. De Donato S, Granoff D, Minutello M, et al. Safety and immunogenicity of MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly. *Vaccine*. 1999;17(23-24):3094-101.
19. Gasparini R, Pozzi T, Montomoli E, et al. Increased immunogenicity of the MF59-adjuvanted influenza vaccine compared to a conventional subunit vaccine in elderly subjects. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(2):135-40.

20. Giammanco G, Coniglio M, Pignato S, et al. Immunogenicity and tolerability of two subunit influenza vaccines in patients with chronic obstructive bronchopneumopathy. *J Prev Med Hyg.* 2005;46(3):85-7.
21. Li R, Fang H, Li Y, et al. Safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in elderly Chinese subjects. *Immun Ageing.* 2008;5:2.
22. Minutello M, Senatore F, Cecchinelli G, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated subunit influenza virus vaccine combined with MF59 adjuvant emulsion in elderly subjects, immunized for three consecutive influenza seasons. *Vaccine.* 1999;17(2):99-104.
23. Pregliasco F, Mensi C, Serpilli W, et al. Immunogenicity and safety of three commercial influenza vaccines in institutionalized elderly. *Aging (Milano).* 2001;13(1):38-43.
24. Ruf BR, Colberg K, Frick M, et al. Open, randomized study to compare the immunogenicity and reactogenicity of an influenza split vaccine with an MF59-adjuvanted subunit vaccine and a virosome-based subunit vaccine in elderly. *Infection.* 2004;32(4):191-8.
25. Sindoni D, La Fauci V, Squeri R, et al. Comparison between a conventional subunit vaccine and the MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in the elderly: an evaluation of the safety, tolerability and immunogenicity. *J Prev Med Hyg.* 2009;50(2):121-6.
26. Squarcione S, Sgricia S, Biasio LR, et al. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a split and a subunit-adjuvanted influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine.* 2003;21(11-12):1268-74.
27. Van Damme P, Arnou R, Kafeja F, et al. Evaluation of non-inferiority of intradermal versus adjuvanted seasonal influenza vaccine using two serological techniques: a randomised comparative study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:134.
28. de Roux A, Marx A, Burkhardt O, et al. Impact of corticosteroids on the immune response to a MF59-adjuvanted influenza vaccine in elderly COPD-patients. *Vaccine.* 2006;24(10):1537-42.
29. Del Giudice G, Hilbert AK, Bugarini R, et al. 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;24(16):3063-5.
30. Menegon T, Baldo V, Bonello C, et al. Influenza vaccines: antibody responses to split virus and MF59-adjuvanted subunit virus in an adult population. *Eur J Epidemiol.* 1999;15(6):573-6.
31. Iorio AM, Neri M, Lepri E, et al. An influenza A/H3 outbreak during the 2004/2005 winter in elderly vaccinated people living in a nursing home. *Vaccine.* 2006;24(44-46):6615-9.
32. Camilloni B, Neri M, Lepri E, et al. An influenza B outbreak during the 2007/2008 winter among appropriately immunized elderly people living in a nursing home. *Vaccine.* 2010;28(47):7536-41.
33. Baldo V, Baldovin T, Floreani A, et al. MF59-adjuvanted influenza vaccine confers superior immunogenicity in adult subjects (18-60 years of age) with chronic diseases who are at risk of post-influenza complications. *Vaccine.* 2007;25(20):3955-61.
34. Durando P, Fenoglio D, Boschini A, et al. Safety and immunogenicity of two influenza virus subunit vaccines, with or without MF59 adjuvant, administered to human immunodeficiency virus type 1-seropositive and -seronegative adults. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15(2):253-9.
35. Frey S, Poland G, Percell S, et al. Comparison of the safety, tolerability, and immunogenicity of a MF59-adjuvanted influenza vaccine and a non-adjuvanted influenza vaccine in non-elderly adults. *Vaccine.* 2003;21(27-30):4234-7.
36. Gabutti G, Guido M, Durando P, et al. Safety and immunogenicity of conventional subunit and MF59-adjuvanted influenza vaccines in human immunodeficiency virus-1-seropositive patients. *J Int Med Res.* 2005;33(4):406-16.
37. Magnani G, Falchetti E, Pollini G, et al. Safety and efficacy of two types of influenza vaccination in heart transplant recipients: a prospective randomised controlled study. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(5):588-92.

38. Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, et al. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine*. 2009;27(49):6959-65.
39. Tsai T, Kyaw MH, Novicki D, et al. Exposure to MF59-adjuvanted influenza vaccines during pregnancy--a retrospective analysis. *Vaccine*. 2010;28(7):1877-80.