Presse Med Form 2022; 3: 105–118
en ligne sur / *on line on*
www.em-consulte.com/revue/lpmfor
www.sciencedirect.com

Vaccin grippal haute dose : un vaccin adapté aux 65 ans et plus

Gaëtan Gavazzi [1], Anne Mosnier [2], Pascal Crepey [3], Jacques Gaillat [4]

Disponible sur internet le :
31 janvier 2022

1. Centre hospitalier universitaire Grenoble-Alpes, université Grenoble-Alpes, service universitaire de gériatrie clinique, et GREPI, TIMC-IMAG, CNRS 5525, CS 10217, 38043 Grenoble cedex 9, France
2. Open Rome & Réseau des GROG, 57, rue d'Amsterdam, 75009 Paris, France
3. EHESP, 35000 Rennes, France
4. Centre hospitalier Annecy Genevois, 1, avenue de l'Hôpital, 74370 Metz-Tessy, France

Correspondance :
Gaëtan Gavazzi, Hôpital Michallon, pavillon Elisée-Chatin, médecine gériatrique, boulevard de la Chantourne, 38700 La Tronche, France.
ggavazzi@chu-grenoble.fr

Points essentiels

Au-delà de la nécessité d'améliorer les couvertures vaccinales contre la grippe saisonnière, dans son avis de 2016, le Haut Conseil de la santé publique identifie spécifiquement le besoin d'un vaccin grippal plus efficace chez les personnes âgées de 65 ans et plus qui paient un plus lourd tribut lors de l'infection et répondent moins bien à la vaccination.

Un large essai randomisé contrôlé, confirmé par des études en vie réelle conduites sur 10 saisons consécutives, a montré que passer de 15 à 60 µg la dose d'hémagglutinine/souche dans le vaccin, améliore l'efficacité clinique du vaccin grippal inactivé chez les personnes âgées de 65 ans et plus, y compris celles institutionalisées, quel que soit le niveau de concordance entre les souches vaccinales et circulantes et indépendamment de la saison.

Ce vaccin à dose augmentée dit haute dose (HD) augmente d'environ 25 % la part des personnes âgées de 65 ans et plus protégées contre la grippe par rapport au vaccin dit à dose standard (SD) ; au-delà de la grippe, le vaccin HD réduit notamment d'environ 30 % le nombre d'hospitalisations pour pneumonie et de 20 % celles pour événement cardiorespiratoire en comparaison au vaccin SD.

Bien que plus réactogène que les vaccins SD actuellement utilisés en France, ce vaccin satisfait aux critères habituels de sécurité des vaccins et alors que plus de 166 millions de doses ont été distribuées dans le monde, aucun signal de pharmacovigilance n'a été émis.

Le vaccin HD quadrivalent a obtenu son autorisation de mise sur le marché en Europe ; il est disponible et remboursé en France pour les personnes âgées de 65 ans et plus. Il s'inscrit comme un nouvel outil dans la stratégie vaccinale de cette population, et plus largement dans le processus général d'amélioration de la prévention de la grippe saisonnière.

10.1016/j.lpmfor.2022.01.001
© 2022 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Key points

High-dose influenza vaccine: A vaccine specially designed for people 65+

*In its report issued in 2016, the French High Council of Public Health (*Haut Conseil de la Santé Publique*), points out the need for a more effective influenza vaccine for people aged 65 and older, in addition to the need for increasing influenza vaccination coverage rates.*
A large randomized controlled trial confirmed by real-world studies conducted over 10 influenza seasons demonstrated that switching from 15 to 60 μg HA/strain in the vaccine composition increases protection consistently in people aged 65 years and older, including institutionalized individuals, irrespective of antigenic match or circulating strain.
As compared with a standard-dose influenza vaccine (SD), the increased-dose vaccine so-called high dose (HD) protects about a quarter more individuals aged 65 years and older against influenza; beyond flu protection, the high-dose vaccine reduces notably the number of hospital admissions for pneumonia (around 30%) and for cardiorespiratory events (around 20%) in comparison with SD vaccine.
Although more reactogenic than the SD vaccines currently used in France, this vaccine meets the usual safety standards for vaccines and while more than 166 million doses have been distributed worldwide, no safety signal has been identified.
The high dose quadrivalent influenza vaccine is now licensed in Europe; it is available and reimbursed in France for people aged 65 years and over. It represents a new tool in the vaccination strategy of people aged 65 years and over, and ultimately in the general process of improving prevention of seasonal influenza.

Introduction

La grippe saisonnière est une maladie virale respiratoire contagieuse due à des virus à ARN de la famille des *Orthomyxoviridae*, les virus grippaux ou influenza. Ces virus sont classés en différents types (A, B, ou C) en fonction de leur nucléoprotéine. Les virus de type A sont ensuite classés en sous-types en fonction de leurs deux protéines de surface, l'hémagglutinine (H ou HA) et la neuraminidase (N), et ceux de type B, en lignages. À l'heure actuelle, les virus à l'origine des cas de grippe saisonnière circulant à l'échelle mondiale appartiennent à deux sous-types A, A (H1N1) et A(H3N2), et à deux lignages de type B, B/Yamagata et B/Victoria [1].

En France, chaque hiver, les épidémies de grippe touchent entre 2 et 6 millions de personnes [2] et sont responsables d'environ 10 000 décès, dont 90 % chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Comme pour toutes les infections respiratoires contagieuses, la prévention de la grippe repose sur plusieurs piliers [3]. Les mesures barrières visent à réduire la transmission du virus dans la population mais ne protègent pas les personnes infectées des formes symptomatiques et des formes graves de la maladie. Ces mesures, notamment la distanciation physique et sa version ultime le confinement, ne sont pas sans effets délétères [4]. L'utilisation d'antiviraux à titre préventif après contact avec une personne malade est possible, mais doit être initiée dans les 48 h, et réservée aux personnes à risque de complications [3,5]. Ces antiviraux administrés précocement peuvent prévenir les formes cliniques de grippe ou réduire la durée des symptômes, mais n'ont pas fait la preuve de leur efficacité sur la transmission des virus grippaux [3,5]. Au-delà de la protection vis-à-vis de la maladie grave, la vaccination permet de diminuer la transmission virale sous réserve d'une couverture vaccinale suffisante. Ainsi, en se vaccinant les professionnels de santé protègent les personnes avec lesquelles ils sont en contact [6], et notamment les personnes âgées institutionalisées. Finalement, la vaccination annuelle est le moyen le plus efficace de prévention de la grippe saisonnière [3]. En France, chaque année, elle permettrait d'épargner environ 2000 vies chez les personnes âgées de 65 et plus [7].

La politique vaccinale française contre la grippe saisonnière consiste à réduire le nombre de cas graves, d'hospitalisations, de complications, et de décès. Les personnes âgées de 65 ans et plus et celles porteuses de certaines maladies chroniques à risque de développer ces formes graves ou létales sont la cible prioritaire de la vaccination [8]. Bien que les vaccins grippaux aient fait la preuve de leur efficacité depuis leur mise au point dans les années 1930 à 1940 et malgré le développement de la vaccination saisonnière après la pandémie de 1968 [9], le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) pointe la nécessité d'un « vaccin grippal avec une immunogénicité accrue chez la personne âgée » [10] afin d'améliorer l'efficacité de la vaccination dans cette population immunosénescente.

En France, depuis la saison grippale 2018–2019, des vaccins grippaux produits sur œufs, inactivés (à virion fragmenté ou sous-unitaire), et quadrivalents, c.-à-d. contenant les quatre souches virales recommandées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour l'hémisphère Nord, soit une souche de sous-type A(H1N1), une souche de sous-type A(H3N2), une souche de lignée B/Yamagata, et une souche de lignée/Victoria, sont disponibles [1]. Ces vaccins se présentent sous la forme de seringue préremplie de 0,5 mL. Ils contiennent 15 µg d'HA de chacune des quatre souches virales et sont dits à dose standard. Ils sont autorisés pour l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 6 mois. Pour la saison grippale 2021–2022, un nouveau vaccin grippal produit sur œufs, inactivé (à virion fragmenté), quadrivalent a été introduit dans le calendrier vaccinal [8]. Comme les autres vaccins quadrivalents et conformément aux recommandations de l'OMS pour l'hémisphère Nord pour la saison 2021–2022 [11], ce vaccin contient un virus de type A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09, un virus de type A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2), un virus de type B/Washington/02/2019 (lignée B/Victoria), et un virus de type B/Phuket/3073/2013 (lignée B/Yamagata). En revanche, ce vaccin se différencie des autres vaccins quadrivalents par une concentration en antigènes quatre fois plus élevée pour chacune des souches virales (soit 60 µg d'HA) et un volume de 0,7 mL. En France, ce vaccin à dose augmentée, dit haute dose ou HD, est recommandé et remboursé chez les personnes âgées de 65 ans et plus [12,13].

L'objectif de cet article est de présenter ce nouveau vaccin en répondant aux questions suivantes : pourquoi un vaccin à dose augmentée chez les personnes âgées de 65 ans et plus ? quels bénéfices et risques en attendre ? quelle fiabilité des données disponibles ?

Grippe saisonnière, quel fardeau clinique ?

La grippe saisonnière se manifeste généralement par l'apparition brutale d'une fièvre, une fatigue intense, des courbatures et des maux de tête, mais peut aussi être pauci-ou asymptomatique. Lorsqu'elle est symptomatique, la grippe guérit généralement sans traitement en 1 à 2 semaines. Dans certains cas, elle peut entraîner des complications [14]. Ces complications, surinfections bactériennes (pneumonie), événements cardiovasculaires, complications neurologiques (crises d'épilepsie, encéphalite et encéphalopathie, syndrome de Guillain-Barré), exacerbations ou décompensations de maladies existantes comme une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou un diabète, ou déclin fonctionnel peuvent être graves [15]. Ainsi, une étude écossaise analysant des données nationales de surveillance des infections entre 2004 et 2014 a montré que le risque d'infarctus était augmenté d'un facteur 10 dans la semaine suivant une infection grippale [16]. Directement ou indirectement, par effet dit domino, la grippe saisonnière augmente le risque d'hospitalisation et de décès [15].

Le fardeau clinique de la grippe saisonnière s'avère également quantitativement important. Selon les données publiées par Santé publique France (hors saison 2020–2021), chaque année, entre 1 et 4 millions de personnes consultent leur médecin généraliste pour une grippe et la surmortalité en période d'épidémie varie entre 3500 et 21 000 décès, 10 000 en moyenne (*figure 1*) [17–27].

Quelle que soit la méthode utilisée pour l'évaluer, le fardeau de la grippe est toujours plus important chez les plus âgés [15]. Ainsi, en France, alors que les personnes âgées de 65 ans et plus représentent environ 20 % de la population, 50 % des patients hospitalisés, et 60 % des patients en réanimation ont 65 ans ou plus, et 90 % des décès pour grippe surviennent dans cette population [14,17–27]. En France métropolitaine, selon une étude réalisée à partir des données extraites du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) et portant sur 91 255 hospitalisations pour grippe confirmée au cours de cinq saisons grippales (2012–2013 à 2016–2017), environ 50 % des hospitalisations et 85 % des décès hospitaliers concernaient des personnes âgées de 60 ans et plus ; la mortalité augmentait avec l'âge passant de moins de 1 % chez les

Saison	Sous-type ou lignage dominant(s)	Durée (semaine)	Consultations (million)	Excès de mortalité toutes causes	IRA (Nb de foyers	Hospitalisations			Passages en réanimation	
						Passages aux urgences	Hospitalisés	dont 65+ (%)		dont 65+ (%)
2020-2021	-	-	-	-	0	5 034	490	-	0	-
2019-2020	A(H1N1) & B/Victoria	9†	1,3	3 680	734	59 476	6 164	36%	860	37%
2018-2019	A(H1N1) & A(H3N2)	8	1,8	12 300	1 537	65 622	10 723	62%	1 886	52%
2017-2018	A(H1N1) & B/Yamagata	16	2,4	17 900	1 433	75 500	9 729	53%	2 922	47%
2016-2017	A(H3N2)	10	1,9	21 200	1 903	41 000	6 500	69%	1 479	66%
2015-2016	B/Victoria	11	2,3	-	473	49 500	3 050	-	1 109	39%
2014-2015	A(H3N2)	9	2,9	18 300	1 328	30 911	3 361	47%	1 597	≈50%
2013-2014	A(H1N1) & A(H3N2)	5	1,1	-	371	15 503	1 202	25%	661	76%
2012-2013	B/Yamagata	13	4,3	7 800	753	27 814	1 846	21%	818	71%
2011-2012	A(H3N2)	8	1,8	6 000	921	15 820	1 038	50%	327	50%
2010-2011	A(H1N1)	9	2,8	-	153	17 019	919	29%	789	-

FIGURE 1

Résumé du suivi épidémiologique de la grippe en France métropolitaine sur 10 ans (données Santé publique France [17–27]). IRA : infection respiratoire aiguë ; Nb : nombre

individus de moins de 20 ans à 10 % chez ceux âgés de 80 ans et plus hospitalisés, et de 11 % à 32 % pour ceux en réanimation [28]. Enfin, dans une étude conduite par l'agence nationale de santé publique des États-Unis (CDC, pour *Centers for Disease Control and Prevention*) auprès de 80 000 patients adultes hospitalisés pour une grippe confirmée au laboratoire entre les saisons grippales 2010–2011 et 2017–2018, le risque de présenter une insuffisance cardiaque ou une cardiopathie ischémique aiguë pendant le séjour hospitalier augmentait à partir de 50 ans : les risques relatifs d'insuffisance cardiaque et de cardiopathies ischémiques aiguës (après ajustement) étaient respectivement de 1,4 et 2,0 chez les 50–64 ans, de 1,6 et 2,9 chez les 65 à 74 ans, de 1,9 et 3,4 chez les 75 à 84 ans, et de 2,3 et 4,4 chez les 85 ans et plus [29].

L'augmentation avec l'âge de la susceptibilité au risque infectieux et aux infections graves s'explique par l'immunosénescence, diverses altérations anatomophysiologiques liées au vieillissement (insuffisances cardiaques, rénales…), la plus grande fréquence de comorbidités et de leurs traitements (diabète de type 2, maladies rhumatologiques, certains cancers…), et la malnutrition. Parmi les personnes âgées, celles fragiles ou dépendantes, souvent hébergées en collectivité, sont à plus haut risque de contracter une infection et de présenter des complications graves en cas d'infection, fragilité et dépendance favorisant l'infection qui à son tour contribue à la survenue ou l'aggravation de la fragilité et de la dépendance [10]. Ainsi, l'efficacité vaccinale en vie réelle des vaccins grippaux qui dépasse les 50 % dans la population adulte de moins de 65 ans varie selon les années, les souches, et les critères d'évaluation (forme symptomatique ambulatoire, hospitalisations, formes graves) entre 30 % et 50 % chez la personne âgée [6,30]. Il a également été montré que le vieillissement s'accompagne d'une diminution des monocytes et des cellules dendritiques impliquées dans l'immunité innée, et d'une plus faible expression des Toll-like récepteurs se traduisant par une production inappropriée de cytokines. De plus, l'atrophie thymique et la baisse de la production des progéniteurs des lymphocytes B et T et des capacités réplicatives et fonctionnelles de ces cellules se traduisent par une diminution de la production d'immunoglobulines spécifiques [6].

Vaccination contre la grippe, comment réduire la morbi/mortalité chez les personnes âgées de 65 ans et plus ?

Parce qu'elle prévient la morbidité et la mortalité y compris chez les plus âgés, les autorités de santé françaises comme l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommandent la vaccination contre la grippe saisonnière avec pour objectif une couverture vaccinale de 75 % chez les personnes à risque dont celles âgées de 65 ans et plus [31].

En France, le taux de couverture vaccinale dans cette population est très en deçà de cet objectif, particulièrement depuis 2009 (*figure 2*) [32], bien qu'un rebond ait été observé lors de campagne 2020–2021 dans le contexte particulier COVID-19. Les taux de couverture vaccinale des personnes âgées sont néanmoins toujours supérieurs à ceux rapportés dans les autres groupes à risque et nettement supérieurs à ceux des professionnels de santé. Or la vaccination des professionnels de santé et de l'entourage des personnes immunodéprimées est recommandée. En France, lors de la saison 2018–2019, environ un

Couverture vaccinale (%)	Tous	Moins de 65 ans à risque	65 ans et plus
2008-2009	59%	39%	65%
2009-2010	60%	47%	64%
2010-2011*	52%	37%	56%
2011-2012*	52%	40%	55%
2012-2013*	50%	39%	53%
2013-2014*	49%	38%	52%
2014-2015*	46%	38%	49%
2015-2016*	48%	39%	51%
2016-2017†	46%	29%	50%
2017-2018†	46%	29%	50%
2018-2019†	47%	30%	51%
2019-2020†	48%	31%	52%
2020-2021†	56%	39%	60%

FIGURE 2

Couverture vaccinale contre la grippe saisonnière par saison grippale et en fonction du groupe d'âge : saisons 2008–2009 à 2020–2021 [32].* Régime général, source Caisse Nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS).† Tous régimes, source Système national des données de santé (SNDS) – base de données individuelles des bénéficiaires permettant de réaliser des études de consommations de soins (DCIR) – traitement des données par Santé publique France

tiers des professionnels de santé des établissements de santé ou des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) étaient vaccinés contre la grippe [33]. Selon les données de Santé publique France [17–27], seuls 20 % à 25 % des professionnels de santé travaillant dans les institutions ayant déclaré des foyers d'infections respiratoires aiguës chez les résidents en période épidémique étaient vaccinés. Améliorer la couverture vaccinale chez les personnes âgées de 65 ans et plus et leur entourage, y compris les professionnels, est un des premiers leviers actionnables pour réduire la morbidité et la mortalité liée à la grippe saisonnière dans cette population. Dans ce contexte, les recommandations de vaccination contre la grippe saisonnière préconisent depuis 2000 de vacciner tous les professionnels en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère, et depuis 2021 les personnels des services d'aide à domicile (SAAD), et les aides à domicile des personnes âgées ou à risque de grippe sévère [8].

L'autre levier est l'amélioration de l'efficacité des vaccins pour les personnes âgées. En France, depuis la saison 2018–2019, un premier pas a été franchi avec la mise sur le marché de vaccins quadrivalents. Chaque année, la composition des vaccins grippaux est réévaluée sur la base des informations collectées auprès des centres nationaux de référence de la grippe et des centres collaborateurs dans le monde entier. Cette mise à jour vise à tenir compte des éventuelles mutations virales observées. Pour chacun des deux hémisphères, l'OMS recommande alors les trois ou quatre souches virales à inclure (deux souches de virus de type A et une ou deux souches de virus de type B) selon que le vaccin sera tri- ou quadrivalent. En ciblant deux virus de grippe B (un par lignage) au lieu d'un seul, les vaccins quadrivalents augmentent les chances de concordance antigénique entre les souches virales de type B circulantes et vaccinales, élargissant ainsi le champ de prévention [1]. Cependant, les vaccins quadrivalents n'améliorent pas la réponse immunitaire vis-à-vis des trois souches virales communes par rapport aux vaccins trivalents.

Plusieurs pistes ont été explorées pour améliorer l'efficacité des vaccins grippaux chez les personnes âgées : augmentation du nombre d'injections, augmentation de la dose d'antigène dans le vaccin, ajout d'un adjuvant, ou changement de voie d'administration (voie intradermique à la place de la voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde). A ce jour, seule l'augmentation par un facteur quatre de la dose antigénique (conduisant au vaccin HD) a fait la preuve d'une meilleure protection contre la grippe confirmée au laboratoire chez les personnes âgées de 65 ans et plus lors d'un essai clinique randomisé [10].

Finalement, l'augmentation de la dose d'antigènes de 15 µg à 60 µg d'HA pour chaque souche virale dans le vaccin grippal en renforçant l'efficacité vaccinale, réduit la morbidité et la mortalité chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Le bénéfice de la vaccination sera encore plus important :

- en cas de bonne concordance entre les souches circulantes et ciblées par la vaccination, elle-même favorisée par le passage du vaccin trivalent au vaccin quadrivalent ;
- si la couverture vaccinale se rapproche des 75 % dans cette population ;
- si la couverture vaccinale de l'entourage des personnes vulnérables, notamment les professionnels de santé, avec le vaccin à dose standard, est augmentée, et enfin ;
- si les gestes barrières sont appliqués pour limiter la propagation du virus lors de la période épidémique.

Vaccin grippal haute dose, quels bénéfices ?

Une meilleure protection contre la grippe saisonnière et ses conséquences

La démonstration de la supériorité en termes d'efficacité clinique d'un vaccin trivalent contenant 60 µg d'HA de chacune des souches virales ciblées, vaccin HD, par rapport au vaccin trivalent à dose standard dit SD, repose sur les résultats d'un essai clinique randomisé contrôlé, multicentrique, de grande envergure (plus de 30 000 individus âgés de 65 ans et plus ; âge moyen, 73 ans) conduit sur deux saisons consécutives (2012–2013 et 2013–2014) aux États-Unis et au Canada [34,35]. Les résultats de cet essai ont été corroborés chez des personnes institutionalisées (âge moyen : 84 ans) au cours d'une étude aux États-Unis en vie réelle randomisée en grappe (ou clusters) lors de la saison grippale 2013–2014 ayant impliqué 823 établissements pour personnes âgées et près de 53 000 individus [36], et par plus de 10 études rétrospectives de cohorte conduites aux États-Unis sur 10 saisons grippales consécutives. Les résultats d'efficacité clinique provenant de l'ensemble de ces études (essai d'efficacité clinique, étude observationnelle randomisée en clusters, et études rétrospectives de cohorte) ont été repris dans une méta-analyse publiée en 2021 [37].

Dans ces études (*figure 3*), la population d'étude était toujours âgée de 65 ans et plus. Le vaccin HD était comparé à un vaccin SD. Les deux vaccins étaient inactivés à virion fragmenté, non adjuvé, et trivalents. Ils se différenciaient par la dose d'antigènes hémagglutinine, le vaccin HD en contenant quatre fois plus pour chacune des souches virales ciblées par le vaccin.

L'objectif de l'essai d'efficacité clinique était de démontrer la supériorité du vaccin HD par rapport au vaccin SD et reposait sur la comparaison de l'efficacité vaccinale (EV) des vaccins SD et HD et le calcul de l'efficacité vaccinale relative (EVr). L'EV correspond au pourcentage d'individus vaccinés protégés vis-à-vis de la grippe à partir du 14^{e} jour suivant la vaccination. La grippe est définie par la présence de signes cliniques évocateurs (gorge irritée, toux, expectorations, respiration sifflante, difficulté à respirer avec ou sans température > 37,2 °C, frissons, fatigue, céphalées ou myalgie) et la confirmation biologique de grippe au laboratoire. Indépendamment des souches circulantes et ciblées par les vaccins HD et SD, l'EVr du vaccin HD par rapport

Type d'étude	Essai d'efficacité clinique (essai randomisé de supériorité)		Etude en vie réelle randomisée en clusters chez les personnes âgées institutionalisées		Méta-analyse Efficacy/Effectiveness sur 10 saisons consécutives incluant 4 essais randomisés et 12 études rétrospectives de cohorte	
Référence	NCT01427309 [34,35]		NCT01815268 [36]		Méta-analyse, 2021 [37]	
Localisation	Etats-Unis et Canada		Etats-Unis		Etats-Unis et Canada	
Nombre de 65+	≈ 32 000		≈ 53 000 (823 établissements pour personnes âgées)		≈ 34 millions	
Saisons grippales	2 saisons consécutives (2011-2012 et 2012-2013)		1 saison (2013-2014)		10 saisons consécutives (2009-2010 à 2018-2019)	
Critères d'évaluation	Prévention des cas de grippe*		Réduction de l'incidence des hospitalisations		Prévention de la mortalité, des hospitalisations, et des syndromes grippaux	
Résultats	Nombre de cas rapportés EVr (%) [IC 95 %]		Réduction de l'incidence (%) RRa [IC 95 %] valeur de p		EVr (%) [IC 95 %]	
	Toutes souches virales :	227 vs 300 24,2 % [9,7 - 36,5]	Pneumonie	-20,9 % 0.791 [0.267 - 0.953] p=0.013	Mortalité	Pneumonie/grippe : 39,9% [18,6 – 55,6] Evénement cardiorespiratoire : 27,7% [13,2 – 32,0]
	Souches ciblées par le vaccin :	73 vs 113 35,3 % [12,4 - 52,5]	Maladie respiratoire	-12, 7% 0.873 [0.776 - 0.982] p=0.023	Hospitalisations	Pneumonie 27,3% [15,3 – 37,6] Evènement cardiorespiratoire 17,9%, [15,0 – 20,8] Grippe/Pneumonie 13,4% [7,3 – 19,2] Grippe 11,7% [7,0 – 16,1] Toutes causes 8,4% [5,7 – 11,0]
			Toutes causes	-8 % 0.915 [0.863 - 0.970] p=0.0028	Syndromes grippaux	15,9 % [4,1 - 26,3]

FIGURE 3

Principales études comparant l'efficacité du vaccin grippal à haute dose au vaccin à dose standard : résultats majeurs. EVr : efficacité vaccinale relative ; HA : hémagglutinine ; HD : haute dose ou dose augmentée (60 µg HA/souche) ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; RRa : risque relatif après ajustement. L'ajustement portait sur (i) pour les patients sur l'âge, les scores au questionnaire sur les activités de la vie quotidienne, les fonctions cognitives, et les pathologies cardiaques chroniques, et (ii) pour les institutions sur l'âge moyen des résidents, le score moyen au questionnaire sur les activités de la vie quotidienne, et les hospitalisations rapportées l'année précédente) ; SD : dose standard (15 µg HA/souche). * Grippe confirmée en laboratoire associée à un syndrome grippal défini chez les personnes âgées de 65 ans et plus par les signes cliniques suivants : gorge irritée, toux, production d'expectorations, respiration sifflante, ou difficulté à respirer avec ou sans température > 37,2 °C, frissons, fatigue, céphalées, ou myalgie

au vaccin SD pour la prévention d'une grippe biologiquement confirmée était de +24,2 % (intervalle de confiance à 95 % : [9,7 %–36,5 %]). En d'autres termes, parmi les individus non protégés par le vaccin SD, environ 25 % l'aurait été si la vaccination avait été réalisée avec le vaccin HD. Ainsi en prenant comme hypothèse une EV basse (30 %) pour le vaccin SD, 47 individus sur 100 seront protégés avec le vaccin HD contre 30 avec un vaccin SD, soit 17 individus protégés parmi les 70 qui ne l'auraient pas été avec le vaccin SD (17/70 = 24,2 %) (*figure 4*). L'EVr était plus élevée (35,3 % [12,4 %–52,5 %]) lorsque les souches ciblées et circulantes concordaient.

À ce jour, trois institutions de santé indépendantes ont publié la méthodologie d'évaluation des données du vaccin HD leur permettant de déterminer sa place dans la stratégie vaccinale : le *National Advisory Committee on Immunization* (NACI) pour le Canada [38], l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) pour l'Europe [39], et le *Ständige Impfkommission* (STIKO) pour l'Allemagne [40]. Toutes indiquent que le niveau de preuve fournit par l'essai clinique randomisé d'efficacité permettant de conclure que le vaccin HD offre une protection supérieure à celle du vaccin SD est maximal : GRADE A. La méthodologie d'évaluation dite GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) est la méthode actuelle la plus fiable d'évaluation des résultats des études. Cette méthode consiste à mesurer le niveau de certitude conféré aux conclusions de l'étude, ici le bénéfice apporté par le vaccin HD. Cette classification en niveaux s'appuie sur une synthèse des connaissances, l'évaluation de la qualité du schéma de l'étude qui varie entre I (meilleur niveau de preuve attribué aux essais cliniques randomisés) et III (moins bon niveau de preuve réservé aux informations basées sur l'expérience…), la qualité de l'étude ou essai qui peut être faible, correcte, ou bonne, la compilation de ces éléments sous forme de tableaux récapitulatifs, et la traduction de ces éléments en recommandations, dite GRADE [41]. En France, la méthodologie d'évaluation n'a pas été publiée, mais la Haute Autorité de santé (HAS) reconnaît un bénéfice additionnel sur la réduction des cas de grippe et des hospitalisations associées du vaccin HD trivalent sur le vaccin SD trivalent sur la base de cet essai avec un niveau de recommandation A [13].

L'étude en vie réelle randomisée en clusters chez les personnes âgées institutionnalisées s'est déroulée sur une saison (2013–

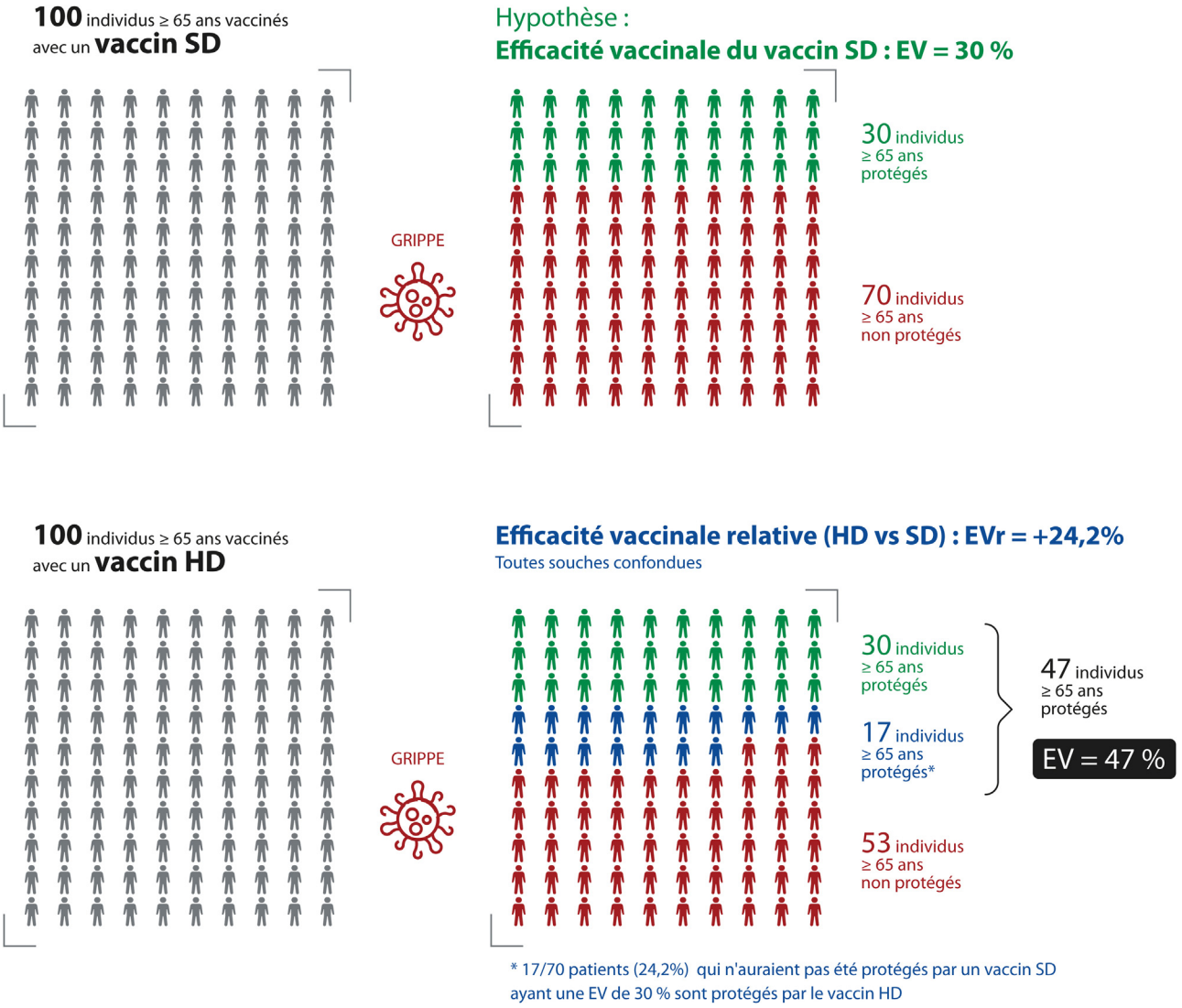

FIGURE 4

Efficacité vaccinale (EV) et efficacité vaccinale relative (EVr) du vaccin grippal à dose standard (SD) ou du vaccin grippal à dose augmentée dit haute dose (HD). Dans cet exemple, le vaccin SD a une efficacité vaccinale plutôt basse égale à 30 %, c.-à-d. que sur 100 personnes vaccinées, 30 seront protégées lors de l'épidémie de grippe. Comparativement, le vaccin HD a une efficacité vaccinale de 47 %, protégeant 47 personnes sur 100 vaccinées lors d'épidémie de grippe. En effet, en plus des 30 personnes protégées quel que soit le vaccin utilisé (SD ou HD), le vaccin HD permet de protéger 17 des 70 personnes qui n'auraient pas été protégées si elles avaient été vaccinées avec le vaccin SD : 17/70, soit 24,2 % d'efficacité relative et 30 + 17, soit 47 % d'efficacité

2014) [36]. Dans cette étude, le risque relatif d'hospitalisation après ajustement (RRa) était de 0,873 pour les hospitalisations pour maladie respiratoire, de 0,791 pour les hospitalisations pour pneumonie, et de 0,915 pour les hospitalisations toutes causes, indiquant une diminution significative de l'incidence des hospitalisations pour chacune de ces causes (p = 0,023, p = 0,013, et p = 0,0028, respectivement) après vaccination avec le vaccin HD par rapport au vaccin SD (*figure 3*).

Enfin, la méta-analyse publiée en 2021 incluant les quatre études randomisées et douze études rétrospectives de cohorte conduites sur 10 saisons consécutives [37] confirmait la supériorité du vaccin HD trivalent par rapport au vaccin SD trivalent. Dans cette méta-analyse regroupant les résultats de 15 publications rapportant les résultats obtenus auprès d'environ 34 millions de personnes âgées de 65 ans et plus, indépendamment de la souche virale circulante, l'EVr pour le vaccin HD par rapport

au vaccin SD trivalent était de 16 % pour la prévention des syndromes grippaux. En ce qui concernent la prévention des hospitalisations pour pneumonie, grippe et pneumonie, grippe, et celle de la mortalité pour pneumonie et grippe, l'EVr était respectivement de 27 %, 13 %, 12 %, et 40 %. Enfin, l'EVr du vaccin HD par rapport au vaccin SD trivalent était de 18 % et 28 % pour la prévention des hospitalisations et de la mortalité pour événement cardiorespiratoire (*figure 3*). Le vaccin HD était plus efficace que le vaccin SD indépendamment de l'adéquation entre souches circulantes et ciblées par les vaccins, et indépendamment de la saison, qu'elle soit à prédominance A(H1N1) ou A(H3N2).

Une meilleure immunogénicité

Bien qu'un corrélat entre l'immunogénicité et la protection n'ait pas été clairement établi pour la grippe, les résultats des essais cliniques d'immunogénicité confortent la supériorité du vaccin HD sur le vaccin SD.

Un essai clinique randomisé multicentrique réalisé sur la saison 2006–2007 aux États-Unis auprès de 3876 individus âgés de 65 ans et plus a montré que la réponse sérologique était supérieure avec le vaccin HD trivalent par rapport au vaccin SD trivalent [42]. Cette supériorité du vaccin HD trivalent sur le vaccin SD trivalent en termes d'immunogénicité a été confirmée dans une méta-analyse [43] regroupant les résultats de sept études cliniques et plus de 18 500 individus. Dans cette analyse, les concentrations sériques en anticorps inhibant l'hémagglutination (IHA) étaient plus élevées chez les personnes âgées de 65 ans et plus vaccinées avec le vaccin HD qu'avec le vaccin SD, indépendamment des caractéristiques liées aux souches virales (A(H1N1), A(H3N2), B/Yamagata, et B/Victoria) ou aux sujets vaccinés (hommes ou femmes, plus ou moins de 75 ans, fragilité, et comorbidités). Les titres en anticorps neutralisants étaient également plus élevés avec le vaccin HD qu'avec le vaccin SD.

Un autre essai multicentrique, international (17 centres dans six pays européens : Allemagne, Belgique, France, Italie, Pays-Bas, et Pologne) randomisé, réalisé en double aveugle sur la saison 2019-2020 a montré que la réponse sérologique était supérieure avec le vaccin HD quadrivalent qu'avec le SD quadrivalent pour l'ensemble des 1539 individus âgés de 60 ans et plus, mais également pour ceux de 65 ans et plus (n = 779) [44].

Enfin, une étude randomisée contrôlée réalisée aux États-Unis sur la saison grippale 2017-2018 auprès de 2670 personnes âgées de 65 ans et plus a permis de montrer que, pour les souches virales vaccinales communes, la réponse sérologique induite par le vaccin HD quadrivalent était non inférieure à celle obtenue avec le vaccin HD trivalent. Le vaccin HD quadrivalent induisait en plus une réponse immunitaire supérieure à celle du vaccin HD trivalent pour la souche virale non ciblée par le vaccin HD trivalent [45]. En montrant que l'addition d'une souche supplémentaire au vaccin HD trivalent ne compromettait pas l'immunogénicité du vaccin vis-à-vis des trois souches communes, cette étude dite d'immunobridging a permis d'extrapoler au vaccin HD quadrivalent les résultats d'efficacité clinique et en vie réelle obtenus avec le vaccin HD trivalent. Les études d'immunobridging sont classiquement utilisées lors de l'ajout de nouvelles souches dans un vaccin comme lors du remplacement du vaccin quadrivalent contre les infections à papillomavirus par le vaccin nonavalent [46].

Finalement, les résultats d'un large essai d'efficacité clinique randomisé et les données des études observationnelles montrent que l'augmentation de la dose par un facteur 4 permet d'améliorer la réponse immunitaire, et surtout l'efficacité clinique et l'efficacité en vie réelle du vaccin grippal vis-à-vis de la grippe et ses conséquences chez les personnes âgées de 65 ans et plus. L'ajout d'une souche supplémentaire dans le vaccin HD quadrivalent n'altère pas son immunogénicité par rapport aux souches ciblées par le vaccin HD trivalent mais améliore la réponse sérologique vis-à-vis de la quatrième souche, non ciblée par le vaccin HD trivalent.

Vaccin grippal haute dose, quel profil de tolérance ?

Les données de tolérance du vaccin HD proviennent des résultats d'essais cliniques randomisés contrôlés de phase III et des données post-commercialisation du vaccin HD trivalent. Les essais cliniques comparaient le vaccin HD trivalent au vaccin SD trivalent (n = 2) [35,42], le vaccin HD quadrivalent au vaccin SD quadrivalent (n = 1) [44] ou le vaccin HD quadrivalent au vaccin HD trivalent [45]. Le volume injecté et la dose d'HA variaient selon le vaccin entre 0,5 à 0,7 mL et 45 µg et 240 µg. Les données post-commercialisation portent sur 166 millions de doses de vaccin HD trivalent distribuées entre 2010 (première mise sur le marché aux États-Unis) et janvier 2021 [47]. À ce jour, aucun signal de pharmacovigilance n'a été émis [13].

En ce qui concerne les essais cliniques, deux essais comparent la tolérance des vaccins trivalents HD et SD. Dans le premier de ces essais, 8,3 % des 15 991 personnes âgées de 65 ans et plus ayant reçu le vaccin HD et 9 % de celles ayant reçu le vaccin SD rapportaient un événement indésirable grave. Selon les investigateurs de cet essai, seuls trois événements indésirables graves (EIG) étaient considérés comme liés à l'administration du vaccin HD trivalent. Il s'agissait d'un cas d'encéphalomyélite survenue 117 jours après la vaccination, et d'un cas de paralysie du nerf crânien VI gauche et d'un cas de choc hypovolémique survenus le lendemain de l'injection. Tous évoluaient favorablement [35]. Dans le second essai, 2573 personnes âgées de 65 ans et plus recevaient le vaccin HD et 1260 le vaccin SD, les profils de tolérance établis à partir du recueil des événements indésirables étaient similaires. Les personnes vaccinées avec le HD présentaient le plus souvent de la douleur au site de l'injection, un érythème, des myalgies, et des malaises apparaissant dans les trois premiers jours suivant l'injection, d'intensité faible

à modérée, et disparaissant spontanément en quelques jours [42]. Cependant, le pourcentage d'individus présentant des réactions au site d'injection ou des réactions systémiques attendues était plus élevé avec le vaccin HD qu'avec le vaccin SD. Ainsi, 34,3 % [32,5 %–36,2 %] des personnes âgées de 65 ans et plus ayant reçu le vaccin HD vs 29,4 % [26,9 %–32,0 %] des personnes âgées de 65 ans et plus ayant reçu le vaccin SD rapportaient avoir eu de la fièvre, un mal de tête, un malaise, ou des douleurs musculaires dans les sept jours suivant l'injection du vaccin. Un autre essai comparait la tolérance du vaccin quadrivalent HD à un vaccin quadrivalent SD utilisé en France. Là aussi, les profils de tolérance étaient similaires, néanmoins, les

EFFETS INDÉSIRABLES	FRÉQUENCE
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, malaise	Très fréquent
Gonflement au site d'injection, induration au site d'injection, ecchymose au site d'injection, fièvre (≥ 37,5°C), frissons	Fréquent
Prurit au site d'injection, fatigue	Peu fréquent
Asthénie	Rare
Douleur thoracique	Fréquence indéterminée*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Myalgies	Très fréquent
Faiblesse musculaire[a]	Peu fréquent
Arthralgies, douleur aux extrémités	Rare
Affections du système nerveux	
Céphalées	Très fréquent
Léthargie[a]	Peu fréquent
Sensation vertigineuse, paresthésie	Rare
Syndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsions, convulsions fébriles, myélite (y compris encéphalomyélite et myélite transverse), paralysie faciale (paralysie de Bell), névrite / neuropathie optique, névrite brachiale, syncope (rapidement après la vaccination)	Fréquence indéterminée*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Thrombocytopénie, lymphadénopathie	Fréquence indéterminée*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux, douleur oropharyngée	Peu fréquent
Rhinorrhée	Rare
Dyspnée, respiration sifflante, oppression dans la gorge	Fréquence indéterminée*
Affections gastro-intestinales	
Nausées, vomissements, dyspepsie[a], diarrhées	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	
Prurit, urticaire, sueurs nocturnes, rash	Rare
Réactions anaphylactiques, autres réactions allergiques / d'hypersensibilité (y compris l'angiocœdème)	Fréquence indéterminée*
Affections vasculaires	
Rougeur	Rare
Vascularite, vasodilatation	Fréquence indéterminée*
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Vertiges	Rare
Affections oculaires	
Hyperémie oculaire	Rare

FIGURE 5

Liste des évènements indésirables attendus après vaccination par un vaccin à dose augmentée quadrivalent (vaccin inactivé à virion fragmenté) [12]. [a] Dyspepsie, léthargie et faiblesse musculaire ont été observées avec le vaccin grippal trivalent (inactivé, à virion fragmenté) haute dose (TIV-HD) au cours de l'essai QHD00013. Les données ci-dessous résument la fréquence des effets indésirables rapportés après la vaccination avec le vaccin HD quadrivalent et des effets indésirables rapportés au cours du développement clinique et de l'expérience après la mise sur le marché du vaccin HD trivalent (marqués par * dans le tableau ci-dessus). Les événements sont classés en fonction de leur fréquence selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 et < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 et < 1/1 1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

réactions au site d'injection (douleur principalement) et les réactions systémiques attendues (myalgie et malaise principalement) étaient plus fréquentes avec le vaccin HD [44] : 45,5 % vs 20,9 % pour la douleur au point d'injection, 26,2 % vs 12,3 % pour les myalgies, et 21,3 % vs 11,7 % pour les malaises. Enfin, un essai clinique comparait le vaccin HD quadrivalent au vaccin HD trivalent. Le vaccin HD quadrivalent (*n* = 379) était plus réactogène que le vaccin HD trivalent (*n* = 382) sans différence sur les évènements indésirables de grade III [44].

Cette augmentation de la réactogénicité traduit l'augmentation de la quantité d'antigènes (240 µg dans le vaccin HD quadrivalent versus 60 µg et 45 µg pour les vaccins SD quadri- et trivalents, respectivement). Globalement, le profil de tolérance du vaccin HD quadrivalent satisfait aux critères habituels de tolérance des vaccins. La liste des événements indésirables attendus avec ce vaccin est présentée sur la *figure 5*.

Quelle place pour le vaccin grippal haute dose dans les programmes de vaccination contre la grippe saisonnière ? quid de la France à partir de la saison 2021–2022 ?

Le vaccin HD est autorisé et recommandé dans sa forme trivalente dans différents pays depuis 2009. Compte tenu de la cocirculation de souches de virus grippal appartenant aux deux lignages B, le vaccin HD quadrivalent a été développé et est autorisé aux États-Unis (*Fluzone High-Dose Quadrivalent*) depuis novembre 2019, et en Australie, au Canada et en Europe (Efluelda) depuis 2020 [15]. Au 15 juin 2021, le vaccin HD était recommandé pour la vaccination des personnes âgées dans neuf pays (*figure 6*). Sur la base de leur évaluation des données selon la méthodologie GRADE, l'Allemagne le recommande, préférentiellement aux vaccins SD quadrivalents, à partir de l'âge de 60 ans, et le Canada à partir de l'âge de 65 ans à titre individuel [38,40]. Aux États-Unis, et bien qu'il ne soit pas recommandé préférentiellement, le vaccin HD est aujourd'hui utilisé chez environ 65 % des 65 ans et plus [48]. Enfin, en Europe, le vaccin HD quadrivalent importé des États-Unis a été mis à disposition de façon exceptionnelle pour limiter le risque d'une double vague grippe saisonnière/COVID-19 pour la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière 2020–2021. En France, ce vaccin a intégré un stock d'état [49]. Aucune donnée sur son utilisation n'est actuellement disponible. Le 14 avril 2020, le vaccin HD quadrivalent a obtenu son autorisation de mise sur le marché en France. Son utilisation est recommandée pour les personnes âgées de 65 ans et plus. Il est remboursé et agréé aux collectivités. La Haute Autorité de santé (HAS) le recommande au même titre que les autres vaccins grippaux à partir de l'âge de 65 ans conformément à son autorisation de mise sur le marché (*figure 7*) [13]. La commission de transparence considère qu'il constitue au même titre que les autres vaccins grippaux quadrivalents à dose standard disponibles un nouveau moyen de prévention de la grippe saisonnière chez les personnes âgées de 65 ans et plus [50]. La Société française de gériatrie et gérontologie (SFGG) le recommande pour la

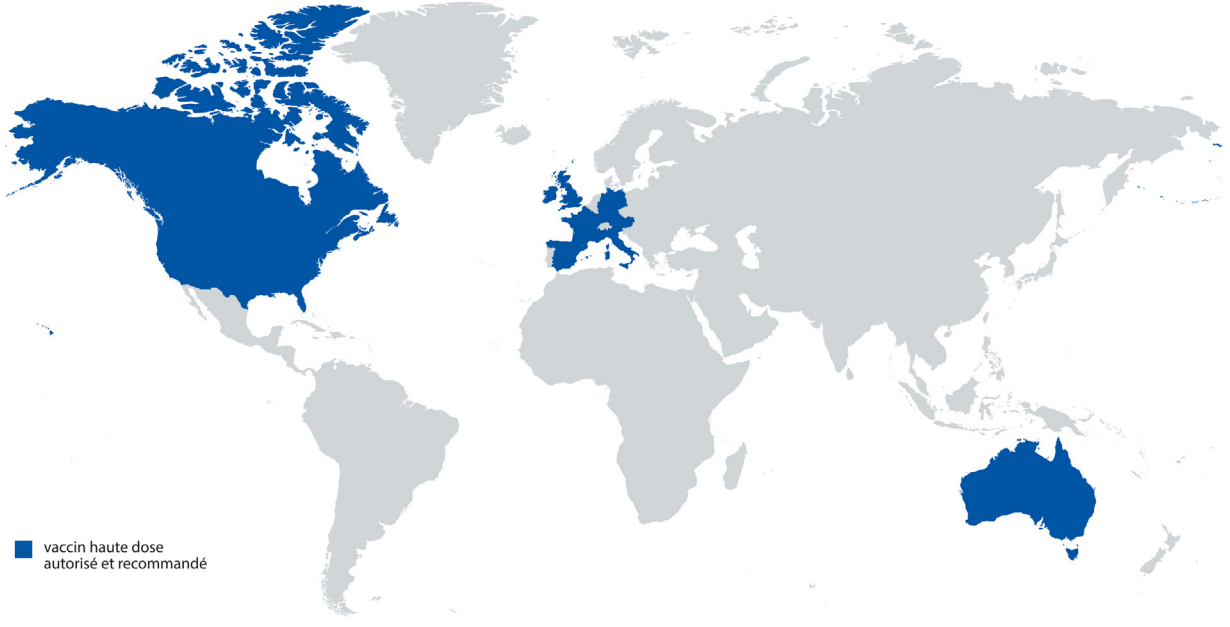

FIGURE 6

État des lieux des recommandations des autorités de santé en faveur de l'utilisation du vaccin grippal haute dose au 15 juin 2021 – mappemonde

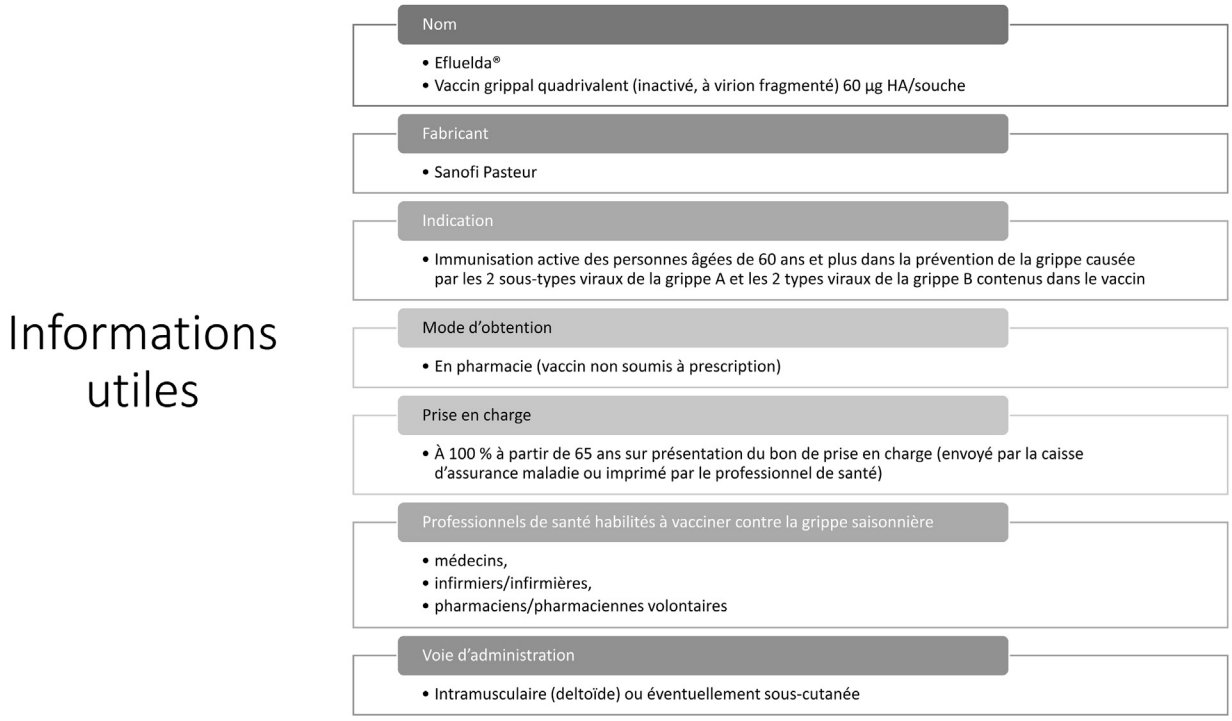

FIGURE 7

Vaccin grippal quadrivalent à haute dose en pratique

vaccination des personnes âgées, tout particulièrement celles institutionnalisées [51].

Dans le contexte de pandémie de COVID-19, avec une épidémie de grippe saisonnière quasi inexistante en 2020–2021 et une activité grippale très faible dans l'hémisphère Sud [52], alors même que le taux de couverture vaccinale était le plus élevé depuis une dizaine d'années, il paraît difficile de prévoir comment la vaccination contre la grippe saisonnière sera suivie et acceptée : perception d'un risque diminué, crainte d'une « multiplication » des vaccinations, ou au contraire regain d'intérêt pour les maladies infectieuses et la vaccination ? Quoi-qu'il en soit, la grippe n'a pas été éradiquée avec l'apparition du COVID-19, et il est donc nécessaire de se préparer à de nouvelles épidémies de grippe notamment lors des levées inévitables des gestes barrières qui accompagneront la diminution du nombre de cas de COVID-19, et potentiellement en raison du manque de stimulation du système immunitaire du fait de ces gestes barrières. D'ailleurs, dans son avis du 12 mai 2021 [53], la HAS indique :

- que l'absence d'épidémie de grippe en 2020–2021 ne doit pas se traduire par une baisse de la couverture vaccinale des personnes ciblées par les recommandations, car la circulation des virus grippaux est imprévisible et une recrudescence pourrait être observée dès l'automne ;
- que l'objectif est toujours d'atteindre 75 % d'individus vaccinés chez les 65 ans et plus.

De plus, la HAS précise que dans le cas où une campagne de rappel de vaccination contre la COVID-19 à l'automne devrait être envisagée, le parcours vaccinal pourrait être simplifié en proposant une administration concomitante des vaccins contre la COVID-19 et la grippe saisonnière aux personnes éligibles aux deux vaccinations.

Conclusion

Malgré la politique de prévention vaccinale mise en place, en France, chaque année, les personnes les plus âgées paient un lourd tribut lors des épidémies de grippe saisonnière.

Améliorer les taux de couverture vaccinale des personnes à risque qui sont encore en deçà du taux de 75 % et de leur entourage et notamment des professionnels de santé est un des moyens d'amélioration de la vaccination contre la grippe saisonnière. Si encourager à la vaccination est essentiel pour améliorer les taux de couverture vaccinale, l'impact des campagnes de vaccination reste aléatoire et imprévisible notamment en cette période où une vaccination contre la COVID-19 pourra coïncider avec la vaccination contre la grippe.

L'autre moyen d'amélioration de l'efficacité de la vaccination passe donc par l'accès à des vaccins plus efficaces. Une première étape a été récemment franchie avec la mise à disposition de vaccins grippaux quadrivalents. Ces vaccins améliorent l'efficacité de la vaccination en augmentant les chances de concordance entre les souches vaccinales et circulantes, ils permettent

d'élargir la protection, mais n'augmentent pas la réponse à la vaccination des personnes âgées de 65 et plus. L'augmentation de la dose d'antigènes à 60 µg d'hémagglutinine pour chaque souche a fait la preuve de sa capacité à augmenter l'efficacité des vaccins grippaux dans cette population lors d'un large essai clinique. Les résultats sont corroborés par ceux obtenus en vie réelle aux États-Unis où le vaccin HD est utilisé depuis 2010. Parce que le vaccin HD a une efficacité clinique supérieure à celle des vaccins SD et parce que l'ajout d'une souche dans le vaccin HD trivalent n'a pas impacté son immunogénicité, les données d'efficacité issues d'essais cliniques et de la vie réelle du vaccin HD trivalent sont extrapolables au vaccin HD quadrivalent. Bien que plus réactogène que les vaccins SD actuellement utilisés en France, le vaccin HD satisfait aux critères habituels de tolérance des vaccins. Finalement, aujourd'hui disponible et recommandé en France pour les personnes âgées de 65 ans et plus, il est attendu que le vaccin HD quadrivalent prévienne notamment 24 % à 35 % des cas de grippe, 18 % des hospitalisations pour pneumonie et 27 % des hospitalisations pour événement cardiorespiratoire qui ne seraient pas prévenus par le vaccin SD quadrivalent. Compte tenu du profil épidémique de la grippe en France chez les personnes âgées (des millions de cas et des milliers d'hospitalisations et de décès), cette amélioration est conséquente.

Le vaccin HD quadrivalent s'inscrit donc comme un nouvel acteur dans la panoplie des vaccins destinés aux personnes âgées de 65 ans et plus en France, le Saint Graal est le vaccin universel. Plus largement, il s'inscrit dans le processus général d'amélioration de la prévention de la grippe saisonnière qui repose notamment sur une amélioration de la couverture vaccinale des personnes à haut risque mais aussi de tout professionnel en contact avec ces personnes.

Remerciements : les auteurs remercient Madame Behazine Combadiere pour son aide dans la rédaction de cet article. Ils remercient également Sanofi Pasteur France et tout particulièrement Madame Marie-Cécile Levant et Monsieur Sorin Abrudan pour leur aide dans la collecte des données et références présentées. Enfin, ils remercient Abelia Science (Fabienne Peretz et Matthieu Chanard) pour leur aide dans la rédaction de cet article.

Déclaration de liens d'intérêts : G.G. Participation à des comités consultatifs organisés par Sanofi Pasteur, activités ponctuelles (Pfizer, GlaxoSmithKline, MSD, Janssen).
A.M. Participation à des comités consultatifs organisés par Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline et Sequirus ; membre du conseil scientifique du GEIG et du conseil scientifique de l'étude POSTHER (Étude zona, GlaxoSmithKline)
P.C. Participation à des comités consultatifs organisés par Sanofi Pasteur, activités ponctuelles pour Sanofi Pasteur
J.G. Participation à des comités consultatifs organisés par Sanofi Pasteur, Pfizer, ou Merck Sharp and Dohme.

Références

[1] Mosnier A, Launay O, Martinez L, Gavazzi G, Josset L, Crepey P, et al. Vaccin grippal quadrivalent : quels changements pour quels bénéfices ? [Quadrivalent influenza vaccine : what is changed and what are the benefits?]. Presse Med 2018;47(10):842–53.

[2] Santé publique France. Grippe. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe [dernier accès le 28 juillet 2021].

[3] Haut Conseil de la santé publique. Prévention de la grippe et des infections respiratoires virales saisonnières. Collection avis et rapports. Mesures barrières en prévention des infections respiratoires aiguës et des infections respiratoires nosocomiales. Rapport; 2015, https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=521 [dernier accès le 28 juillet 2021].

[4] Constant A, Conserve DF, Gallopel-Morvan K, Raude J. Socio-cognitive factors associated with lifestyle changes in response to the COVID-19 epidemic in the general population: results from a cross-sectional study in France. Front Psychol 2020;11:579460.

[5] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation des antiviraux chez les patients en extra-hospitalier pour le traitement en curatif et le traitement en post-exposition en période de circulation des virus de la grippe saisonnière; 2012, https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=297 [dernier accès le 28 juillet 2021].

[6] Haut Conseil de la santé publique. Vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées et les professionnels de santé. In: Vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées et les professionnels de santé. Collection avis et rapports. Rapport; 2014. https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=425 [dernier accès le 28 juillet 2021].

[7] Bonmarin I, Belchior A, Lévy-Bruhl D. Impact of influenza vaccination on mortality in the French elderly population during the 2000–2009 period. Vaccine 2015;33:1099–101.

[8] Ministère des Solidarités et de la Santé. Le calendrier des vaccinations 2021; 2021, https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal [dernier accès le 28 juillet 2021].

[9] Saliou P. Courte histoire du vaccin grippal. http://www.grog.org/documents/Courte_histoire_du_vaccin_grippal.pdf [dernier accès le 28 juillet 2021].

[10] Haut Conseil de la santé publique. Vaccination des personnes âgées. Collection avis et rapports. Vaccinations des personnes âgées. Rapport; 2016, https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=559 [dernier accès le 28 juillet 2021].

[11] Organisation mondiale de la santé (OMS). Relevé épidémiologique hebdomadaire. Composition recommandée des vaccins antigrippaux pour la saison grippale 2021-2022 dans l'hémisphère Nord. Wkly Epidemiol Record 2021;96:77–88. https://www.who.int/publications/journals/weekly-epidemiological-record [dernier accès le 28 juillet 2021].

[12] Base de données publique des médicaments. Eflueld a. Résumé des caractéristiques du produit; 2021, https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67823603&typedoc=R [dernier accès le 28 juillet 2021].

[13] Haute Autorité de santé. Place du vaccin quadrivalent haute dose EFLUELDA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes de 65 ans et plus; 2020, https://www.has-sante.fr/jcms/p_

3186428/fr/place-du-vaccin-quadrivalent-haute-dose-efluelda-dans-la-strategie-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-chez-les-personnes-de-65-ans-et-plus [dernier accès le 28 juillet 2021].

[14] Santé publique France. La grippe, une épidémie saisonnière; 2019, https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/articles/la-grippe-une-epidemie-saisonniere [dernier accès le 28 juillet 2021].

[15] Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, Nealon J, Nunes MC, Samson SI, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. Vaccine 2021;39(Suppl 1):A6–14. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.09.048 [Epub 2020 Oct 9].

[16] Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. Eur Respir J 2018;51(3):1701794.

[17] Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France, saison 2010-2011. Bull Epidemiol Hebd 2011;37–38:394–8.

[18] Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance épidémiologique, clinique et virologique de la grippe en France métropolitaine: saison 2011–2012. Bull Epidemiol Hebd 2012;38:425–7.

[19] Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance épidémiologique, clinique et virologique de la grippe en France métropolitaine: saison 2012–2013. Bull Epidemiol Hebd 2013;32:394–401.

[20] Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France, saison 2011–2012. Bull Epidemiol Hebd 2013;32:394–401.

[21] Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France métropolitaine. Saison 2013–2014. Bull Epidemiol Hebd 2014;28:460–5.

[22] Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance de la grippe en France métropolitaine. Saison 2014–2015. Bull Epidemiol Hebd 2015;32–33:593–8.

[23] Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance de la grippe en France métropolitaine, saison 2015–2016. Bull Epidemiol Hebd 2016;32–33:558–63.

[24] Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance de la grippe en France, saison 2016–2017. Bull Epidemiol Hebd 2017;22:466–75.

[25] Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance de la grippe en France, saison 2017–2018. Bull Epidemiol Hebd 2018;34:664–74.

[26] Santé publique France. Grippe : bilan de la saison 2019–2020; 2020, https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-grippe.-bilan-de-la-surveillance-saison-2019-2020 [dernier accès le 28 juillet 2021].

[27] Santé publique France. Bilan préliminaire de la surveillance de la grippe saisonnière 2020–2021. Semaine 15. Situation 21 avril 2021. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-15.-bilan-preliminaire.-saison-2020-2021 [dernier accès le 28 juillet 2021].

[28] Pivette M, Nicolay N, de Lauzun V, Hubert B. Characteristics of hospitalizations with an influenza diagnosis, France, 2012–2013 to 2016–2017 influenza seasons. Influenza Other Respir Viruses 2020;14(3):340–8.

[29] Chow EJ, O'Halloran A, Rolfes MA, Reed C, Garg S. Acute cardiovascular events associated with influenza in hospitalized adults. Ann Intern Med 2021;174(4):583–4.

[30] Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, Levêque A, Moren A, Sullivan SG. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: a systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. J Infect 2017;75(5):381–94.

[31] Ministère des Solidarités et de la Santé. Vaccination contre la grippe 2020–2021 : une priorité pour les personnes à risque; 2020, https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiers-de-presse/article/information-presse-vaccination-contre- la-grippe-2020-2021# [dernier accès le 28 juillet 2021].

[32] Santé publique France. Données de couverture vaccinale grippe par groupe d'âge. https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-grippe-par-groupe-d-age [dernier accès le 28 juillet 2021].

[33] Santé publique France. Vaccination. Couverture vaccinale antigrippale chez les professionnels de santé. Bulletin de Santé publique. Édition nationale; 2019, https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vaccination.-octobre-2019 [dernier accès le 28 juillet 2021].

[34] DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard-dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009–2010 season. Vaccine 2013;31:861–6.

[35] DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. N Engl J Med 2014;371(7):635–45.

[36] Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. Lancet Respir Med 2017;5:738–46.

[37] Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: an updated systematic review and meta-analysis. Vaccine 2021;39(Suppl 1): A24–35.

[38] Canada's National Advisory Committee on Immunization (NACI). Literature review update on the efficacy and effectiveness of high-dose (Fluzone® High-Dose) and MF59-adjuvanted (Fluad®) trivalent inactivated influenza vaccines in adults 65 years of age and older; 2018, http://publications.gc.ca/collections/collection_2018/aspc-phac/HP40-210-2018-eng.pdf [dernier accès le 28 juillet 2021].

[39] European Centre for Disease Prevention, Control (ECDC). Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over; 2020, https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-vaccines-systematic-review-efficacy.pdf [dernier accès le 28 juillet 2021].

[40] Michaelis K, Scholz S, Buda S, Garbe E, Harder T, Ledig T, et al. Beschluss und Wissenschaftliche Begründung der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die Aktualisierung der Influenza-Impfempfehlung für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren; 2020;p. 3–25, https://edoc.rki.de/handle/176904/7510 [dernier accès le 28 juillet 2021].

[41] Haute Autorité de santé (HAS). Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. État des lieux; 2013, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf [dernier accès le 28 juillet 2021]..

[42] Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Capellan J, Gorse GJ. Randomized, double blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. J Infect Dis 2009;200(2):172–80.

[43] Samson SI, Leventhal PS, Salamand C, Meng Y, Seet BT, Landolfi V, et al. Immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Vaccines 2019;18(3):295–308.

[44] ClinicalTrials.gov. NCT04024228. Study to assess the immune response and the safety profile of a high-dose quadrivalent influenza

vaccine (QIV-HD) compared to a standard-dose quadrivalent influenza vaccine (QIV-SD) in European adults 60 years of age and older; 2021, https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04024228?term=QHD00011&draw=2&rank=1&view=results [dernier accès le 28 juillet 2021].

[45] Chang LJ, Meng Y, Janosczyk H, Landolfi V, Talbot HK. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults>=65years of age: a phase 3 randomized clinical trial. Vaccine 2019;37(39):5825–34.

[46] Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med 2015;372(8):711–23.

[47] Diaco M, Chang LJ, Seet B, Robertson CA, Chit A, Mercer M, et al. Introductory paper: high-dose influenza vaccine. Vaccine 2021;39(Suppl 1):A1–5.

[48] Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, et al. Relative effectiveness of influenza vaccines among the United States elderly, 2018–2019. J Infect Dis 2020;222(2):278–87.

[49] Direction générale de la santé. Campagne de vaccination contre la grippe saisonnière 2020–2021 : premières mobilisations du stock d'état à destination des EHPAD sans PUI. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_n2020_59_mobilisation_ stock_etat_vaccins_grippe.pdf [dernier accès le 28 juillet 2021].

[50] Haute Autorité de santé. Commission de la transparence. Vaccin grippal quadrivalent (inactivé, à virion fragmenté), 60 microgrammes HA/souche EFLUELDA, suspension injectable en seringue préremplie. Première évaluation. Avis; 2020, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18616_EFLUELDA_PIC_INS_AvisDef_ CT18616.pdf [dernier accès le 11 décembre 2021]..

[51] Société française de gériatrie et de gérontologie. Anti-grippe : le vaccin haute dose « Efluelda ».

[52] Organisation mondiale de la santé. Relevé épidémiologique hebdomadaire. Composition recommandée des vaccins antigrippaux pour la saison grippale 2022 dans l'hémisphère Sud. Wkly Epidemiol Record 2021;42:509–20. https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/WER9642-eng-fre.pdf [dernier accès 11 décembre 2021].

[53] Haute Autorité de santé (HAS). Avis n° 2021.0033/AC/SEESP du 12 mai 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif au lancement de la campagne de vaccination 2021/2022 contre la grippe saisonnière en France dans l'hémisphère Nord et à Mayotte dans le contexte de l'épidémie de COVID-19. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3266911/fr/avis-n-2021-0033/ac/seesp-du-12-mai-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-au-lancement-de-la-campagne-de-vaccination-2021/2022-contre-la-grippe-saisonniere-en-france-dans-l-hemisphere-nord-et-a-mayotte-dans-le-contexte-de-l-epidemie-de-covid-19 [dernier accès le 28 juillet 2021].