
RECOMMANDER
DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE

RECOMMANDATION

**Vaccination contre
la grippe
saisonnière des
personnes de
65 ans et plus**

Place des vaccins Efluelda et
Fluad

Validé par le Collège le 10 avril 2025

Descriptif de la publication

Titre	Vaccination contre la grippe saisonnière des personnes de 65 ans et plus Place des vaccins Efluelda et Fluad
Méthode de travail	RECOVAC
Objectif(s)	Évaluer si l'efficacité vaccinale de Fluad et Efluelda chez les personnes âgées de 65 ans et plus justifie une recommandation d'utilisation préférentielle dans cette population de ces deux vaccins. Comparer l'efficacité de Fluad et Efluelda pour définir si, le cas échéant, une stratégie à deux niveaux (un vaccin en première intention par rapport à l'autre) doit être adoptée.
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur(s)	Laboratoires Sanofi et Vifor France
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	SESPEV
Ont contribué à l'instruction	Laurène PECKEU-ABBOUD (Cheffe de projet scientifique, SESPEV), Emmanuelle RIPOCHE (Cheffe de projet scientifique, SESPEV), Federico DI MEGLIO (Interne, SESPEV), Elisabeth ROUVEIX (Chargée de projet), Amin GHARBI-MELIANI (Chef de projet scientifique, SEM), Diane LASTENNET (Cheffe de projet scientifique, SEM), Nassim BRAHMI (Adjoint à la cheffe de service, SESPEV), Andrea LASSERRE (Cheffe de Service, SESPEV)
Recherche documentaire	Marina RENNESSON, documentaliste, Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe du service documentation et veille (SDV)
Validation	Version du 10 avril 2025 validée par le Collège de la HAS
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5, avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – avril 2025 – ISBN : 978-2-11-172722-9

Sommaire

Synthèse	5
1. Contexte	11
1.1. Problématique de la vaccination des personnes âgées	11
1.2. Saisine	11
1.3. Objectifs	11
1.4. Épidémiologie	12
1.4.1. Tableau clinique et mode de transmission	12
1.4.2. Situation épidémiologique en France	12
1.5. La vaccination antigrippale en France	16
1.5.1. Recommandations vaccinales actuelles en population générale	16
1.5.2. Vaccins disponibles chez l'adulte en France	16
1.5.3. Couverture vaccinale	17
1.6. Recommandations internationales	18
2. Méthode	26
2.1.1. Étapes d'élaboration des recommandations	26
2.1.2. Questions d'évaluation	26
2.1.3. Stratégie de recherche documentaire	28
3. Résultats	29
3.1. Rappels sur les mesures d'efficacité des vaccins antigrippaux	29
3.1.1. Absence de corrélat de protection	29
3.1.2. Les définitions variables des critères de jugement	29
3.1.3. Une efficacité très variable selon les années	29
3.1.4. Extrapolation des données entre les vaccins quadrivalents et trivalents	30
3.2. Acceptabilité de la vaccination antigrippale des personnes âgées en France	31
3.3. Résultats relatifs aux vaccins HD (Efluelda)	32
3.3.1. Évaluations antérieures de la HAS (2020)	32
3.3.2. Nouvelles données d'efficacité	37
3.3.3. Impact sur l'efficacité vaccinale de l'administration itérative de vaccins hautement dosés	52
3.3.4. Nouvelles données de sécurité	52
3.3.5. Études en cours	52
3.4. Résultats relatifs à Fluad	52
3.4.1. Évaluations antérieures de la HAS (2021)	52
3.4.2. Nouvelles données d'efficacité	55
3.4.3. Impact sur l'efficacité vaccinale de l'administration itérative de vaccins adjuvantés	61

3.4.4. Nouvelles données de sécurité	61
3.4.5. Études en cours	61
3.5. Comparaison de l'efficacité des vaccins HD et adjuvés	62
3.6. Co-administration de vaccins	71
3.6.1. Vaccins contre la Covid-19	71
3.6.2. Vaccins contre le VRS	71
3.7. Estimation de l'impact potentiel des vaccins grippaux améliorés sur le nombre de consultations et d'hospitalisations chez les sujets de 65 ans et plus	72
4. Recommandations	74
Table des annexes	80
Références bibliographiques	88
Abréviations et acronymes	95

Synthèse

La grippe saisonnière est une infection respiratoire aiguë dont le fardeau est particulièrement important dans la population âgée en matière de morbi-mortalité. Outre les vaccins inactivés à dose standard, deux autres types de vaccins ont des autorisations de mise sur le marché : un vaccin inactivé à haute dose (Efluelda, laboratoire Sanofi) et un vaccin inactivé contenant l'adjuvant MF59 (Fluad, laboratoire Seqirus).

Compte tenu de l'immunosénescence et de l'efficacité vaccinale moindre observées chez les personnes âgées, les laboratoires de ces deux vaccins revendiquent une place préférentielle chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

La HAS s'est saisie en février 2025 afin d'évaluer si les efficacités vaccinales de Fluad et Efluelda chez les personnes âgées de 65 ans et plus justifient une recommandation d'utilisation préférentielle dans cette population de ces deux vaccins et de comparer l'efficacité de Fluad et Efluelda pour définir si, le cas échéant, une stratégie à deux niveaux (un vaccin en première intention par rapport à l'autre) doit être adoptée, pour éclairer le décideur en amont de la campagne de vaccination 2025-2026.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération les éléments suivants.

– La situation épidémiologique de la grippe en France

- En moyenne, il a été estimé que 9 000 décès par saison étaient directement ou indirectement liés à la grippe pendant les épidémies de 2011-2012 à 2019-2020. Les personnes âgées de 65 ans et plus représentaient plus de 90 % des décès attribuables à la grippe.
- Les hospitalisations après passage aux urgences concernaient essentiellement les adultes âgés de 65 ans et plus. D'après les données du PMSI sur la période 2012-2018, en moyenne 8 600 hospitalisations avec un codage grippe concernaient une personne de 65 ans et plus chaque année (43 %). Pour la saison 2023-2024, **9 673 personnes de 65 ans et plus** ont été hospitalisées après passage aux urgences pour grippe/syndrome grippal et pour la saison 2024-2025, ce nombre atteignait **18 835 personnes de 65 ans et plus en S10**. Cependant, les estimations plus récentes concernant les épidémies de grippe post-Covid sont en faveur d'un fardeau de la grippe en termes d'hospitalisations plus élevé que celui estimé pour la période pré-Covid. Ainsi, les données du PMSI pour grippe montrent **un nombre moyen d'hospitalisations avec un code grippe en diagnostic principal d'environ 23 500 pour la période 2015-2019 et 35 000 pour la période 2022-2024 (données 2024 provisoires)**. À noter que, parmi les cas graves de grippe pour lesquels l'information sur le statut vaccinal était disponible, 25 % étaient vaccinés contre la grippe saisonnière pour la saison en cours. Cette proportion était de 39 % chez les personnes de 65 ans et plus.
- Le taux d'incidence moyen des consultations pour syndrome grippal était de 1 000/100 000 habitants chez les 65 ans et plus, au cours des épidémies de grippe 2011-2012 à 2021-2022.

– Les vaccins disponibles en France

À la suite des recommandations de l'OMS d'utiliser des vaccins trivalents contre la grippe saisonnière, trois vaccins trivalents inactivés à dose standard indiqués chez les adultes (Influvac, Vaxigrip et Flucelvax), un vaccin inactivé hautement dosé (Efluelda) indiqué chez les personnes de 60 ans et plus et un vaccin adjuvanté (Fluad) indiqué chez les personnes de 50 ans et plus ont obtenu leur AMM fin 2024 et pourraient être disponibles en France pour la prochaine saison grippale.

– Les recommandations vaccinales actuelles

La vaccination antigrippale en France est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus. Dans cette population, les vaccins inactivés à dose standard, à haute dose ou adjuvantés peuvent être utilisés. La vaccination est également recommandée pour les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteints de comorbidités (cardiopathie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, diabète, insuffisance respiratoire) et/ou ayant une immunodépression (VIH, chimiothérapie, corticothérapie, tumeur maligne) et pour les femmes enceintes.

– Les données d'acceptabilité de la vaccination antigrippale

En 2023, **85,3 % des personnes âgées de 65 à 75 ans se déclaraient favorables à la vaccination en général**. Seulement 6 % se déclaraient défavorables à la vaccination antigrippale bien que 54 % étaient effectivement vaccinés. **La perception de l'efficacité du vaccin est le facteur qui influence le plus fortement le geste vaccinal** (ratio de prévalence PR = 5,28 [3,92-7,10]), **avant le risque perçu d'effets indésirables**.

– Les données internationales

Une recommandation préférentielle pour les vaccins haute dose et/ou adjuvantés est retrouvée dans 10 pays, dont le Royaume-Uni, l'Allemagne et le Canada. Ces recommandations placent généralement au même niveau les vaccins HD et adjuvantés. Dans cinq autres pays, en Europe ainsi que la Nouvelle-Zélande, il n'y a pas de recommandations préférentielles.

– Les évaluations et recommandations antérieures de la HAS chez les personnes de 65 ans et plus

- Pour le vaccin HD Efluelda : en 2020, la HAS a estimé que le bénéfice sur la réduction des cas de grippe et des hospitalisations associées était modeste puisque ce vaccin permet, selon les saisons grippales, une réduction de l'incidence des cas de grippe d'en moyenne 0,5 point et une réduction de l'incidence des hospitalisations pour affections respiratoires de 0,5 point chez les personnes de plus de 65 ans vaccinées par Efluelda. L'avis d'efficience a conclu que le très faible impact sur les résultats de santé (consultations, hospitalisations ou décès) et l'organisation du système de soins ne permettait pas de justifier l'augmentation très importante des coûts d'acquisition du vaccin. La commission de la transparence a octroyé un SMR important (permettant un remboursement à 65 %) et un ASMR V (pas d'amélioration du service médical rendu).
- Pour le vaccin avec adjuvant MF59 Fluad : en 2021, la HAS a considéré que les données d'efficacité du vaccin Fluad par rapport aux vaccins SD et HD étaient insuffisantes pour émettre une recommandation préférentielle. La commission de la transparence a octroyé un SMR important (permettant un remboursement à 65 %) et un ASMR V.
- Au terme de ses évaluations, la HAS a considéré que les vaccins Efluelda Tetra et Fluad Tetra pouvaient être utilisés, au même titre que les autres vaccins antigrippaux commercialisés en France, dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière, dont l'objectif est de réduire les formes graves et les décès attribuables à la grippe.

– Les nouvelles données d'efficacité vaccinale relative, publiées depuis les dernières évaluations de la HAS (2020 et 2021)

- **Concernant l'efficacité vaccinale relative (EVr) des vaccins HD versus SD (quadrivalents et trivalents)**
 - Sur le premier critère de jugement, à savoir la réduction du nombre de décès :

- pas d'estimation de l'efficacité vaccinale relative pour les décès uniquement liés à la grippe (confirmée en laboratoire ou pas) ;
- les estimations de l'efficacité vaccinale relative sur les décès toutes causes : deux estimations rapportées : une différence non significative issue de la méta-analyse de Skaarup *et al.* (2 % [- 2 ; 5]) et une estimation significative dans le cadre de l'essai clinique DANFLU1 (49 % [11 ; 71]) (0,3 % dans le groupe vaccin HD contre 0,7 % dans le groupe vaccin SD) ;
- l'EVr sur la réduction des décès liés à la grippe ou aux pneumonies variait de - 4 % [- 98 ; 89] à 36 % [10 ; 62] et, sur la réduction des décès associés à une maladie cardiorespiratoire, de 1 % [- 12 ; 15] à 25 % [12 ; 38]. Ces estimations sont issues d'une seule étude : Young-Xu *et al.*
- Sur le deuxième critère de jugement, à savoir la réduction du nombre d'hospitalisations, deux méta-analyses dont une qui ne prend en compte que les essais randomisés (Skaarup *et al.*) montrent une meilleure protection des vaccins HD. Pour Skaarup *et al.*, la réduction des hospitalisations pour pneumonie ou grippe et des hospitalisations toutes causes chez les ≥ 65 ans était respectivement de 23 % [12 ; 33] et 7 % [4 ; 10]. Lee *et al.* rapportent une efficacité supérieure du vaccin HD entre 11 % [7 ; 15] et 28 % [12 ; 40] selon le critère. Une étude (Bricout *et al.*) rapporte une efficacité supérieure du vaccin HD de 23 % [8 ; 36]. Une autre étude (Johansen *et al.*) rapporte une EVr de 64 % [24 ; 85] des hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire)/pneumonie. Deux études (Doyle *et al.*, repris dans la revue systématique de l'ECDC, et Yaron *et al.*) rapportent des résultats non significatifs. Une dernière étude (Paudel *et al.*) rapporte des résultats qui varient en fonction de la saison et période grippale considérée, l'EVr variant de - 9 % [- 24 ; 4] à 17 % [14 ; 20].
- Sur le troisième critère de jugement, à savoir la réduction du nombre de passages aux urgences : une seule estimation de l'efficacité vaccinale relative à 10 % [7 ; 14] (Lee *et al.*). À noter que le critère de jugement dans la méta-analyse combinait à la fois les hospitalisations et les passages aux urgences pour grippe ou pneumonie.
- Sur le quatrième critère de jugement, à savoir la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire, trois études rapportent des résultats d'estimation de l'efficacité vaccinale relative :
 - la méta-analyse de Lee *et al.* estime cette EVr à 14 % [4 ; 23] ;
 - la revue systématique de l'ECDC estime cette EVr à 24 % [11 ; 36]. À noter que la différence absolue du risque de survenue des cas de grippe entre les vaccins HD et les vaccins SD est estimée à 0,5 % ;
 - la dernière étude, de Paudel *et al.*, présente une EVr variant de - 9 % [- 24 ; 4] à 17 % [14 ; 20], dépendant de la saison et de la période grippale considérée.
- Sur le cinquième critère de jugement, à savoir le nombre de cas de grippe non confirmés en laboratoire ou consultations pour syndrome grippal : une estimation de l'EVr de 14 % [4 ; 23] est retrouvée (Lee *et al.*). Il faut cependant noter que, dans cette étude, les cas de grippe probables ont été groupés aux cas de grippe confirmés en laboratoire.
- Sur le sixième critère de jugement, à savoir le taux de déclin fonctionnel, aucune étude rapportant une estimation de l'EVr n'a été identifiée. Dans sa précédente recommandation, la HAS avait identifié une étude où le résultat était non significatif.
- Plusieurs limites, développées dans l'argumentaire, ont été relevées dans les études susmentionnées, en particulier en ce qui concerne l'hétérogénéité qualitative et quantitative (significativité statistique et amplitude d'effet), et ce sur tous les critères de jugement, et la faible qualité

des données : critères de jugement multiples, effectif insuffisant, nombre de saisons grippales limité, schéma d'étude ne permettant pas de s'affranchir des biais résiduels.

– Concernant l'efficacité vaccinale relative (EVr) des vaccins ADJ versus SD (quadrivalents et trivalents)

- Sur le premier critère de jugement, à savoir la **réduction du nombre de décès** : l'efficacité vaccinale relative des vaccins adjuvés comparés aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre de décès (toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée) n'a été rapportée dans aucune des études susmentionnées.
- Sur le deuxième critère de jugement, à savoir la **réduction du nombre d'hospitalisations** :
 - une étude (Pott *et al.*) rapporte une estimation de l'effet des vaccins HD non significative : OR = 0,9 [0,7 ; 1,0] ;
 - quatre études rapportent des EVrs sur la réduction des hospitalisations et passages aux urgences variant de 3,6 % [0,7 ; 6,4] à 13,4 % [5,1 ; 21,1] ;
 - l'étude de Amaral de Avila Machado *et al.* rapporte des résultats non significatifs : aHR = 0,88 [0,7 ; 1,1]. Concernant les autres motifs d'hospitalisation, les EVrs varient de 8,9 % [6,5 ; 11,2] (Levin *et al.*) à 59,2 % [14,6 ; 80,5] (Domnich *et al.*).
- Sur le troisième critère de jugement, à savoir la **réduction du nombre de passages aux urgences** : les résultats sont identiques à ceux du deuxième critère de jugement. Les deux critères étant confondus dans les analyses.
- Sur le quatrième critère de jugement, à savoir la **réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire**, trois études ont permis d'estimer l'effet des vaccins HD :
 - dans l'étude de O Murchu *et al.*, les résultats sont non significatifs variant de 42 % [- 8 ; 69] à 19 % [- 10 ; 41]. L'étude de Gravenstein *et al.* rapporte une estimation non significative également (OR : 0,76 [0,56 ; 1,02] ;
 - dans la revue systématique de l'ECDC, la majorité des estimations étaient non significatives. Seule l'étude de Rondy *et al.* rapporte des estimations de l'EVr significatives sur la souche A/H3N2 (88 % [51 ; 100]) et B (87 % [30 ; 100]).
- Sur le cinquième critère de jugement, à savoir le **nombre de cas de grippe non confirmés en laboratoire ou consultations pour syndrome grippal**, quatre études rapportent des estimations significatives de l'EVr : de 20,8 % [18,4 ; 23,2] à 76 % [59 ; 97].
- Sur le sixième critère de jugement, à savoir le **taux de déclin fonctionnel**, une étude rapporte une différence non significative du score ADL : - 4 % [- 35 ; 19].
- Plusieurs limites, développées dans l'argumentaire, ont été relevées dans les études susmentionnées, en particulier l'hétérogénéité des données (en matière de population, schéma d'étude, comparateur, saison grippale) et le faible effectif sur lequel reposent les comparaisons aboutissant possiblement à des biais d'estimation de l'efficacité vaccinale.

– Concernant l'efficacité vaccinale relative (EVr) des vaccins ADJ versus HD (quadrivalents et trivalents)

Les données de comparaison de l'efficacité vaccinale d'Efluelda versus Fluad révèlent des résultats sur les hospitalisations, passages aux urgences et consultations discordants, montrant soit une légère supériorité en faveur du vaccin ADJ, soit ne montrant pas de différence entre les deux

vaccins (en prévention des cas de grippe prouvés au plan virologique). Aucune étude comparative ayant pour critère d'évaluation la mortalité en lien avec la grippe n'est actuellement disponible.

- Les données de pharmacovigilance et de tolérance

Les données disponibles sont en faveur d'une sécurité de l'emploi des deux vaccins.

- Les données de co-administration évaluées
 - La triple administration concomitante des vaccins Efluelda ou Fluad avec un vaccin ARNm contre la Covid-19 et le vaccin Abrysvo contre le VRS est possible. En l'absence de données, il n'est pas recommandé d'administrer Arexvy en même temps qu'un vaccin Covid-19.
 - La double administration avec un vaccin à ARN contre la Covid est possible de même qu'avec les vaccins contre le VRS Arexvy et Abrysvo.
- Pour des raisons de délais, la HAS n'a pas considéré les données médico-économiques dans le cadre de cette recommandation vaccinale. Cette dimension sera traitée ultérieurement (avril 2025), pour le vaccin Efluelda, par la commission d'évaluation économique et de santé publique de la HAS.

Au terme de son évaluation,

malgré :

- une hétérogénéité des estimations de l'efficacité vaccinale relative en matière de significativité et ce, quel que soit le critère de jugement considéré (décès, hospitalisations et infections) pour les deux vaccins étudiés,
- l'absence d'estimation spécifique de la EVr sur les décès uniquement liés à la grippe (pour les deux vaccins),
- la présence de stratégies vaccinales alternatives,
- l'octroi d'un SMR important, lors des précédentes évaluations, permettant un remboursement à 65 % pour ces deux vaccins,
- une hétérogénéité attendue des différentes estimations des études d'efficacité montrant un niveau d'efficacité variable en fonction des années et pouvant être mis sur le compte de la variabilité de la saison grippale considérée, de la période grippale étudiée au sein d'une même saison, des souches circulantes et de leur adéquation au choix des souches vaccinales, du schéma d'étude considéré et des caractéristiques de la population d'étude incluse ;

mais compte tenu :

- des données épidémiologiques montrant un fardeau important de la maladie porté par les 65 ans et plus, en termes de décès, d'hospitalisation et de décompensation de comorbidités,
- d'un fardeau insuffisamment évalué et encore sous-estimé, comme le suggère une estimation à la hausse depuis l'utilisation plus fréquente des tests diagnostiques après la période Covid, en particulier sur les décès, les nombres d'hospitalisations et de déclin fonctionnels,
- des recommandations internationales d'une majorité de pays en faveur d'une recommandation préférentielle des vaccins HD et adjuvantés,
- d'une efficacité vaccinale relative en faveur des vaccins adjuvantés et HD comparés aux vaccins standards dans la majorité des études analysées,
- du fait que cette efficacité vaccinale relative puisse se traduire par une réduction (cf. paragraphe 3.7) de 750 à 8 410 hospitalisations et 4 500 et 24 290 consultations liées à la grippe chez les

65 ans et plus (la réduction du nombre absolu d'hospitalisations pouvant être encore plus importante si l'on se base sur la méta-analyse de Skaarup *et al.* considérant qu'il y a trois hospitalisations évitées pour 1 000 personnes vaccinées avec le vaccin haute dose),

- d'une bonne acceptabilité des vaccins antigrippaux chez les personnes de 65 ans et plus, et d'un geste vaccinal fortement influencé par la perception de l'efficacité du vaccin, ce qui pourrait conduire à augmenter la couverture vaccinale,
- des données de tolérance et de pharmacovigilance en faveur d'une sécurité d'emploi,
- de l'absence de conclusion possible des données de comparaison de l'efficacité vaccinale d'Efluelda *versus* Fluad,

la HAS recommande que les vaccins Efluelda et Fluad soient utilisés préférentiellement chez les personnes de 65 ans et plus par rapport aux vaccins à dose standard disponibles dans cette population, dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière. La HAS positionne de manière équivalente les vaccins adjuvantés et hautement dosés.

La HAS précise que cette recommandation préférentielle n'exclut pas les vaccins à dose standard de la stratégie vaccinale antigrippale des personnes âgées de 65 ans et plus.

La HAS insiste sur la nécessité d'augmenter la couverture vaccinale antigrippale chez les personnes âgées de 65 ans et plus, insuffisante par rapport à l'objectif de 75 % de couverture vaccinale fixé par l'Organisation mondiale de la santé. Elle appelle également à renforcer la vaccination antigrippale des professionnels de santé actuellement insuffisante par rapport à l'objectif d'au moins 70 % fixé par la stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance pour les professionnels de santé travaillant en établissements de santé. Sur les deux saisons 2022-2023 et 2023-2024, la HAS a estimé que 19 % de ces professionnels étaient vaccinés (indicateur de qualité et de sécurité des soins). La HAS rappelle l'impact positif que pourrait avoir une couverture vaccinale contre la grippe élevée en situation de co-circulation du virus SARS-CoV-2 et de virus grippaux, en réduisant le recours au système de soins et l'importance de renforcer les « gestes barrières » pour limiter la propagation du virus grippal lors d'une épidémie.

1. Contexte

1.1. Problématique de la vaccination des personnes âgées

La grippe saisonnière est une infection respiratoire aiguë (IRA), dont le fardeau est particulièrement important dans la population âgée en matière de morbi-mortalité, qu'elle soit directe (syndrome de détresse respiratoire aiguë) ou indirecte (surinfection bactérienne, décompensation de comorbidités). En raison de l'immunosénescence (déclin de la fonction immunitaire en raison des altérations accumulées au cours du vieillissement), les vaccins à dose standard procurent une réponse immunitaire sous-optimale chez les personnes âgées comparativement à celle observée chez les adultes jeunes.

Actuellement en France, les recommandations de vaccination annuelle contre la grippe concernent les personnes âgées de 65 ans et plus et les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée à partir de 6 mois (1). Il n'existe pas de recommandations d'utilisation préférentielle de certains vaccins pour ces populations : tous les vaccins disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'adulte et disponibles en France (inactivés à dose standard, inactivés à haute dose, avec adjuvant) peuvent être utilisés.

En 2020 et 2021, la HAS a émis deux recommandations vaccinales pour chacun des vaccins Efluelda (cf. 3.3.1) et Fluad (cf. 3.4.1) (ainsi que deux avis de la commission de la transparence et un avis d'efficacité pour Efluelda). À l'issue de ces évaluations, la HAS avait conclu que les vaccins Efluelda et Fluad pouvaient être utilisés au même titre que les autres vaccins disponibles (vaccins inactivés à dose standard) chez les personnes de 65 ans et plus. Les évaluations menées dans le cadre des recommandations vaccinales précédentes n'ont pas visé à comparer l'efficacité des vaccins Fluad et d'Efluelda entre eux.

1.2. Saisine

Efluelda, fabriqué par le laboratoire Sanofi, se distingue des vaccins inactivés standards (Fluarixtetra, Vaxigriptetra et Influvac Tetra pour la saison 2023-24) disponibles en France par sa composition quatre fois plus dosée en antigènes (60 µg d'hémagglutinine par souche vaccinale). Fluad, fabriqué par Seqirus Netherlands et exploité par Vifor France, s'en distingue car il contient l'adjuvant MF59, conçu pour augmenter et prolonger la durée de la réponse immunitaire, sans avoir à augmenter la quantité d'antigènes. Efluelda et Fluad disposent d'une autorisation de mise sur le marché pour les personnes de 60 ans et plus et 50 ans et plus, respectivement.

Compte tenu de l'immunosénescence et de l'efficacité vaccinale moindre observées chez les personnes âgées, les laboratoires de ces deux vaccins revendiquent une place préférentielle chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Sanofi revendique en plus une place préférentielle chez les personnes de 60 à 64 ans à risques de grippe sévère. Cette population ne sera pas traitée dans le cadre de cette évaluation ; elle le sera ultérieurement.

1.3. Objectifs

Évaluer si l'efficacité vaccinale de Fluad et Efluelda chez les personnes âgées de 65 ans et plus justifie une recommandation d'utilisation préférentielle dans cette population de ces deux vaccins.

Comparer l'efficacité de Fluad et Efluelda pour définir si, le cas échéant, une stratégie à deux niveaux (un vaccin en première intention par rapport à l'autre) doit être adoptée.

1.4. Épidémiologie

1.4.1. Tableau clinique et mode de transmission

La grippe est une infection respiratoire aiguë contagieuse due aux virus influenza, de type A ou de type B, avec comme particularité la grande variabilité génétique du virus qui en est à l'origine (2). Elle représente un enjeu de santé publique du fait des épidémies saisonnières annuelles qui touchent chaque année de deux à six millions de personnes en France, avec un excès de mortalité principalement chez les sujets âgés de 65 ans et plus (3).

Les virus grippaux pénètrent dans l'organisme par voie respiratoire, au niveau du rhinopharynx. Ils se transmettent facilement par voie aérienne et peuvent également être transmis par l'intermédiaire des mains.

1.4.2. Situation épidémiologique en France

En France métropolitaine, comme dans tous les pays à climat tempéré, la grippe cause une épidémie chaque année au moment de la saison hivernale, généralement entre décembre et mars, tandis que cette saisonnalité est moins marquée dans les zones intertropicales, y compris dans les régions et départements français d'outre-mer (3). **Il est très difficile d'anticiper l'impact des épidémies de grippe saisonnière, celles-ci variant de façon substantielle d'une année à l'autre, en matière de souches virales en cause, de temporalité, d'ampleur et de sévérité.** De fait, la prise en compte des données épidémiologiques sur plusieurs saisons grippales est indispensable pour en estimer le fardeau. Santé publique France a publié, en 2023, les données du réseau national de surveillance de la grippe en France métropolitaine pour 11 saisons grippales (2011-2012 à 2021-2022) (4), détaillées ci-dessous. Les chiffres de la saison 2024-2025, toujours en cours, sont donnés uniquement à titre indicatif (données non consolidées) (5). Cette saison, l'épidémie de grippe saisonnière s'est caractérisée par un début précoce (mi-décembre), une circulation de forte intensité au moment de la période des fêtes de fin d'année et une sévérité marquée dans toutes les classes d'âge (6).

1.4.2.1. Fardeau de la grippe sur la mortalité

Le fardeau lié à la grippe en matière de mortalité est très complexe à évaluer à partir des données de surveillance traditionnelle. En effet, la grippe peut causer le décès d'un individu infecté soit de façon directe (en causant une pneumonie virale sévère, par exemple), soit de façon indirecte, en causant la décompensation d'une pathologie chronique sous-jacente ou en facilitant une surinfection bactérienne fatale. Dans le cas des deux derniers types de décès liés à la grippe, le lien avec une infection par un virus grippal n'est pas systématique, en particulier lorsque le décès survient plusieurs jours, voire semaines, après l'infection. C'est la raison pour laquelle il est fréquent de recourir à des modèles statistiques qui permettent d'estimer la part attribuable à la grippe à partir des décès toutes causes confondues, après ajustement pour l'activité grippale ainsi que pour d'autres facteurs (circulation du VRS, facteurs météorologiques). Santé publique France (SpF) a développé un modèle spécifique pour estimer le nombre de décès attribuables à la grippe en France. En moyenne, ce modèle estime qu'environ 9 000 décès par an ont été directement ou indirectement attribuables à la grippe au cours des épidémies 2011-2012 à 2019-2020. **Les personnes âgées de 65 ans et plus représentaient plus de 90 % des décès liés à la grippe au cours de cette période, le fardeau étant principalement porté par les personnes de 75 ans et plus** (cf. Tableau 1).

Tableau 1. Répartition par classes d'âge du nombre estimé de décès attribuables à la grippe (avec intervalle de confiance à 95 %), au cours des épidémies de grippe 2011-2012 à 2019-2020, en France métropolitaine, d'après Santé publique France, 2023 (4)

Saison	Moins de 65 ans		65-74 ans		75 ans et plus	
	N	IC à 95 %	N	IC à 95 %	N	IC à 95 %
2011-2012	194	[- 149 ; 537]	312	[53 ; 571]	8 820	[7 581 ; 10 059]
2012-2013	1 439	[862 ; 2 017]	1 216	[784 ; 1 648]	10 113	[8 391 ; 11 835]
2013-2014	27	[- 234 ; 289]	18	[- 174 ; 210]	657	[- 113 ; 1 427]
2014-2015	590	[149 ; 1 032]	888	[497 ; 1 278]	13 011	[11 420 ; 14 603]
2015-2016	852	[420 ; 1 284]	612	[217 ; 1 006]	3 734	[2 495 ; 4 973]
2016-2017	340	[- 100 ; 780]	882	[458 ; 1 305]	13 136	[11 413 ; 14 859]
2017-2018	980	[498 ; 1 462]	1 000	[525 ; 1 475]	11 002	[9 150 ; 12 855]
2018-2019	592	[276 ; 908]	741	[416 ; 1 066]	6 784	[5 605 ; 7 963]
2019-2020	492	[260 ; 724]	407	[144 ; 671]	2 781	[1 913 ; 3 650]

1.4.2.2. Fardeau de la grippe à l'hôpital

Données issues du réseau OSCOUR et du PMSI

Passages aux urgences

Au cours de la période 2011-2022, environ 47 000 passages aux urgences pour grippe/syndrome grippal ont été comptabilisés en moyenne à chaque saison grippale. Les classes d'âge les plus touchées étaient les enfants âgés de 2 à 5 ans (23 % des cas) et les moins de 2 ans (14 % des cas). **La catégorie des personnes de 65 ans et plus était la moins représentée (n = 4 882 ; 10 % en moyenne ; min : 4 % en 2012-2013 et 2015-2016 ; max : 20 % en 2016-2017 ; alors qu'elles représentent 20 % de la population générale).**

Hospitalisations

D'après les données du réseau OSCOUR, les hospitalisations après passage aux urgences au cours de la période 2011-2022 concernaient essentiellement les adultes âgés de 65 ans et plus (environ 2 600 hospitalisations en moyenne par épidémie, soit 42 % (min : 23 % ; max : 68 %) de l'ensemble des hospitalisations pour grippe/syndrome grippal).

Pour les saisons suivantes, le nombre de **personnes de 65 ans et plus hospitalisées** après passage aux urgences était **de 8 547 pour la saison 2022-2023¹, 9 673 en 2023-2024** (données transmises par SpF) et **18 865 en semaine 10 (67 %) en 2024-2025** (données non consolidées transmises par SpF). Depuis la saison 2022-2023, SpF précise que le recours plus systématique aux tests de la grippe aux urgences depuis la pandémie de la Covid-19 a pu contribuer à augmenter la part d'activité pour grippe par rapport aux saisons pré-pandémiques, **sous-estimée avant la pandémie.**

Les données du PMSI permettent d'estimer sur la période 2012-2018 à environ 20 000 le nombre d'hospitalisations pour grippe chaque année. Elles confirment qu'environ 43 % (min : 28 % ; max : 69 %) des hospitalisations pour grippe concernent des personnes âgées de 65 ans et plus, soit environ **8 600 hospitalisations par an.**

¹ [Surveillance de la grippe en France, saison 2022-2023](#)

Cependant, les estimations plus récentes concernant les épidémies de grippe post-Covid sont en faveur d'un fardeau de la grippe en termes d'hospitalisations plus élevé que celui estimé pour la période pré-Covid. Ainsi, les données du PMSI pour grippe montrent **un nombre moyen d'hospitalisations avec un code grippe en diagnostic principal d'environ 23 500 pour la période 2015-2019 et 35 000 pour la période 2022-2024 (données 2024 provisoires).**

Cas graves de grippe admis en réanimation

Sur la période 2011-2022, le système de surveillance des cas de grippe admis en réanimation, coordonné par Santé publique France, a recensé environ 1 200 cas graves de grippe en moyenne par épidémie (minimum : 323 en 2011-2012 et maximum : 2 933 en 2017-2018). La catégorie la plus touchée étant celle des personnes âgées de 15 à 64 ans (46 % en moyenne), **les personnes âgées de 65 ans et plus représentaient 44 % des cas graves de grippe admis en réanimation (n = 571 ; min : 162 ; max : 1 372).**

Parmi les cas graves de grippe pour lesquels l'information sur le statut vaccinal était disponible, **25 % étaient vaccinés contre la grippe saisonnière pour la saison en cours.** Cette couverture vaccinale variait sensiblement selon les classes d'âge : elle était de **39 % chez les 65 ans et plus** (3 % chez les moins de 2 ans, 8 % chez les 2-5 ans, 12 % chez les 6-14 ans et 15 % chez les 15-64 ans). Sur les 11 saisons grippales considérées, en population générale, en moyenne 56 % des personnes âgées de 65 ans et plus étaient vaccinées contre la grippe (7).

Décès après admission en réanimation pour grippe

Parmi les cas graves de grippe pour lesquels l'information sur l'issue de l'admission en réanimation était connue, **18 % étaient décédés au décours de l'hospitalisation en réanimation.** Cette proportion variait nettement en fonction de l'âge : elle était de **23 % chez les personnes âgées de 65 ans et plus** (soit 113 décès recensés en réanimation en moyenne/an quand l'information sur l'issue est connue) (8 % chez les enfants de moins de 2 ans, 10 % chez les 2-5 ans et les 6-14 ans et de 15 % chez les 15-64 ans). **Parmi les personnes décédées, 64 % des personnes de 65 ans et plus présentaient une pathologie chronique ciblée par la vaccination antigrippale** (32 % chez les moins de 2 ans, 44 % chez les 2-5 ans, 36 % chez les 6-14 ans et 55 % chez les 15-64 ans).

La couverture vaccinale des cas décédés était de 33 % chez les 65 ans et plus (6 % chez les moins de 2 ans, 14 % chez les 2-5 ans, 15 % chez les 6-14 ans et 14 % chez les 15-64 ans). Sur les 11 saisons grippales considérées, en population générale, en moyenne 56 % des personnes âgées de 65 ans et plus étaient vaccinées contre la grippe (7).

Pour la saison 2024-2025, depuis la semaine 40 et jusqu'au 12 mars 2025, **1 699 cas graves de grippe (admis en réanimation)** ont été enregistrés. Parmi ces cas, 47 % (n = 791) avaient 65 ans ou plus. Parmi eux, la présence d'au moins une comorbidité était reportée pour 86 % des cas. Un virus de type A a été identifié dans 91 % des cas où le virus a été typé (1 304/1 439). Parmi les 1 000 cas graves de grippe pour lesquels le statut vaccinal était renseigné, 77 % n'étaient pas vaccinés contre la grippe (le détail par tranche d'âge n'est pas renseigné). Parmi les 1 699 cas graves de grippe admis en réanimation, 214 sont décédés, dont 140 chez les 65 ans ou plus (données non consolidées) (5).

1.4.2.3. Consultations en médecine de ville

Données issues du réseau Sentinelles

En moyenne, 1,1 million de consultations pour grippe en médecine de ville sont données par épidémie. Ce chiffre est toutefois très en deçà du nombre réel de cas de grippe symptomatiques en population chaque année, étant donné que toute grippe ne fait pas systématiquement l'objet d'une consultation en médecine de ville.

Sur les saisons 2011-2012 à 2021-2022, le taux d'incidence moyen des consultations pour syndrome grippal était plus élevé chez les enfants de moins de 15 ans, particulièrement chez les 2-5 ans (8 348/100 000 habitants) *versus* les 6-14 ans (5 169/100 000 habitants) et les moins de 2 ans (3 290/100 000 habitants), que chez les adultes (2 869/100 000 habitants chez les 15-64 ans et **1 000/100 000 habitants chez les 65 ans et plus**). Lorsque l'information sur l'hospitalisation était disponible, une hospitalisation était très rarement demandée par le médecin à l'issue de la consultation (0,3 %). Cette proportion était **la plus élevée chez les 65 ans et plus (0,8 %)** et les moins de 2 ans (0,6 %).

Données issues du réseau SOS Médecins

Au cours de la période 2011-2022, les personnes âgées de 65 ans et plus représentaient 9 % des visites pour syndrome grippal (alors qu'elles représentaient 20 % de la population générale). Une hospitalisation avait été demandée pour 0,3 % des consultations, avec la proportion la plus importante pour les personnes de 65 ans et plus (1,8 % en moyenne : min : 0,9 % ; max : 2,8 %).

Les données de surveillance de la grippe pour 11 saisons grippales (2011-2012 à 2021-2022) (4), en se limitant aux données de France métropolitaine issues du réseau national de surveillance de la grippe, estiment en moyenne, par épidémie, plus d'un million de consultations en médecine de ville, plus de 20 000 hospitalisations et environ 9 000 décès liés à la grippe, concentrés sur une durée moyenne de 10 semaines d'épidémie et ce, avec des variations importantes d'une épidémie à l'autre et selon l'âge. Alors que les enfants, particulièrement ceux âgés de 2 à 5 ans, sont surreprésentés parmi les cas de grippe vus en consultation en médecine de ville et aux urgences, **les adultes de 65 ans ou plus et les moins de 2 ans sont plus concernés par les formes de grippe nécessitant une hospitalisation** (y compris en réanimation).

D'après les données du réseau OSCOUR pour la saison 2023-2024, 9 673 personnes de 65 ans et plus ont été hospitalisées après passage aux urgences pour grippe/syndrome grippal et pour la saison 2024-2025, ce nombre atteignait **18 835 personnes de 65 ans et plus en S10**. Les données du PMSI sont en faveur d'un fardeau de la grippe en termes d'hospitalisations plus élevé que celui estimé pour la période pré-Covid. Ainsi, elles montrent **un nombre moyen d'hospitalisations avec un code grippe en diagnostic principal d'environ 23 500 pour la période 2015-2019 et 35 000 pour la période 2022-2024**.

Les personnes âgées de 65 ans et plus, et en particulier les personnes de 75 ans et plus, sont aussi très nettement surreprésentées parmi les décès attribuables à la grippe (90 %). Lorsque le statut vaccinal est connu, il s'avère que **seules 33 % des personnes âgées de 65 ans et plus décédées en réanimation pour grippe étaient vaccinées** (*versus* 56 % sur l'ensemble de la population de ≥ 65 ans).

Il est important de noter que les données issues de la médecine de ville et des hospitalisations sous-estiment fortement le fardeau réel de la grippe saisonnière. Ces chiffres soulignent l'enjeu de santé publique que représente la grippe saisonnière et le fardeau important supporté par les personnes âgées.

1.5. La vaccination antigrippale en France

1.5.1. Recommandations vaccinales actuelles en population générale

La vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chaque année pour les personnes âgées **de 65 ans et plus**. La vaccination est également recommandée pour les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteints de comorbidités (cardiopathie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, diabète, insuffisance respiratoire) et/ou ayant une immunodépression (VIH, chimiothérapie, corticothérapie, tumeur maligne) et pour les femmes enceintes. La vaccination contre la grippe saisonnière est également recommandée chez l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave, ainsi que chez l'entourage des personnes immunodéprimées (1). Enfin, depuis 2023, la vaccination contre la grippe saisonnière peut également être proposée chaque année à tous les enfants âgés de 2 à 17 ans révolus (8).

1.5.2. Vaccins disponibles chez l'adulte en France

En février 2024, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a émis des recommandations sur la composition des vaccins grippaux dans l'hémisphère nord. Elle oriente vers une formulation trivalente contenant 3 souches : A/(H1N1)pdm09, A/(H3N2) et B/Victoria pour les vaccins saisonniers, en raison de l'absence de détection de la souche de la lignée B/Yamagata depuis 2020 (9). En mars 2024, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a entériné cette recommandation de l'OMS et le passage aux vaccins trivalents en Europe pour la saison 2025-2026 (10). Les laboratoires fabriquant des vaccins antigrippaux jusqu'ici quadrivalents ont ainsi déposé des demandes d'autorisations de mise sur le marché (AMM) européennes pour les versions trivalentes de leurs vaccins. Les AMM ont été délivrées par l'Agence européenne des médicaments (EMA) durant le second semestre 2024. La HAS s'est ensuite prononcée en faveur de l'intégration des vaccins trivalents à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière, pour remplacer leurs homologues quadrivalents jusqu'ici recommandés (11-15).

1.5.2.1. Vaccins inactivés à dose standard (SD)

Jusqu'à la saison grippale 2024-2025, trois vaccins quadrivalents à dose standard étaient disponibles chez l'adulte en France : Influvac Tetra, Vaxigriptetra et Fluarixtetra. Fin 2024, trois vaccins trivalents inactivés, contenant 15 µg d'hémagglutinine par souche, indiqués chez les adultes contre la grippe saisonnière ont obtenu leur AMM et pourraient être disponibles en France pour la prochaine saison grippale.

Deux vaccins fabriqués sur œufs embryonnés de poules :

- **Influvac (laboratoire Viartis Santé)** : vaccin grippal inactivé à antigènes de surface, il est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 mois, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées (16).
- **Vaxigrip (laboratoire Sanofi)** : vaccin grippal à virion fragmenté, il est indiqué dans l'immunisation active des adultes, incluant les femmes enceintes, des enfants à partir de l'âge de 6 mois, et dans l'immunisation passive des nourrissons nés de femmes vaccinées pendant leur grossesse (17).

Un vaccin produit sur culture cellulaire :

- **Flucelvax (laboratoire Vifor France)** : vaccin grippal inactivé à antigènes de surface, il est indiqué pour la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans (18). Bien qu'ayant une AMM pour sa forme quadrivalente, ce vaccin n'a, jusqu'à présent, jamais été commercialisé en France.

1.5.2.2. Vaccin inactivé hautement dosé (HD)

Efluelda (laboratoire Sanofi) est un vaccin grippal inactivé, à virion fragmenté, trivalent, produit sur œufs embryonnés de poules et contenant 60 microgrammes d'hémagglutinine/souche. Il est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus en prévention de la grippe. Ce vaccin peut contenir des traces d'œuf, comme l'ovalbumine, et des traces de formaldéhyde, utilisés lors du processus de fabrication et est donc contre-indiqué en cas d'allergie à ces substances ou aux excipients.

Efluelda (trivalent) se présente sous forme de suspension injectable en seringue préremplie à usage unique. La posologie chez les personnes de 60 ans et plus est d'une dose de 0,5 mL. L'administration se fait de préférence par voie intramusculaire. La voie sous-cutanée peut également être utilisée.

Efluelda a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe sous sa forme quadrivalente le 14/04/2020 (procédure décentralisée). Il a été recommandé au même titre que les vaccins inactivés à dose standard en France dès 2020 (cf. 3.3.1). Sanofi a arrêté sa commercialisation en France pour la saison 2024-2025. La forme trivalente a été autorisée le 25 octobre 2024 (19).

Il est commercialisé hors Europe (aux États-Unis depuis 2009 (20), au Canada, en Australie...) sous les noms de Fluzone *high-dose* ou TIV-HD ou IIV3-HD (*trivalent inactivated influenza vaccine-high dose*).

1.5.2.3. Vaccin avec adjuvant (ADJ)

Fluad est un vaccin inactivé à antigènes de surface avec adjuvant. Il est produit sur œufs embryonnés de poules et contient 15 µg d'hémagglutinine par souche et l'adjuvant MF59C.1. Ce vaccin peut contenir des traces d'œufs telles que de l'ovalbumine ou des protéines de poulet, de la kanamycine et du sulfate de néomycine, du formaldéhyde, de l'hydrocortisone, du bromure de cétyltriméthylammonium (CTAB), qui sont utilisés durant le processus de fabrication. Il est donc contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à ces substances, à l'un des composants de l'adjuvant ou à l'un des excipients.

Fluad se présente sous forme de suspension injectable en seringue préremplie à usage unique. La posologie chez les personnes de 50 ans et plus est d'une dose de 0,5 mL, à administrer par voie intramusculaire uniquement.

Fluad a obtenu une AMM aux États-Unis en novembre 2015, sous sa forme quadrivalente (21). En Europe, l'AMM date de mai 2020 (forme quadrivalente). Il n'a jamais été commercialisé en France. La forme trivalente a obtenu une AMM européenne le 15 novembre 2024 (22).

1.5.3. Couverture vaccinale

En 2003, considérant la morbidité, la mortalité et l'impact économique liés à la grippe, l'OMS a exhorté les États membres de l'UE/EEE à accroître la couverture vaccinale contre la grippe de toutes les personnes à haut risque et à atteindre une couverture de ≥ 75 % chez les personnes âgées de 65 ans et plus et les personnes souffrant de maladies chroniques (23). Cette proposition a été réaffirmée par une déclaration du Parlement européen en 2005, puis en 2009, appelant les États membres à accroître la vaccination antigrippale conformément à l'objectif fixé par l'OMS (24).

Pour la saison 2023-2024, la couverture vaccinale contre la grippe est la suivante (7, 25) :

- **chez les personnes âgées de 65 ans et plus : 54,0 %**. Elle est **en diminution** par rapport aux saisons 2021-2022 et 2022-2023 (respectivement - 2,8 points et - 2,2 points) **mais reste supérieure à la période prépandémique** (51 % en 2018-2019) ;
- chez les 65-74 ans : 46,6 % ;

- chez les 75 ans et plus : 61,9 % ;
- **chez les résidents en Ehpad : 83,3 %**. Elle est **en diminution** par rapport à celle estimée lors des saisons précédentes (87,5 % en 2022-2023, 86,9 % en 2021-2022, 93,4 % en 2020-2021) **mais reste très élevée** ;
- **chez les résidents en Ehpa : 67,9 %**. La couverture vaccinale est également **en diminution** par rapport à la saison précédente (74,1 % en 2022-2023), mais stable par rapport à la saison 2021-2022 (66,6 %).

Selon l'édition 2023 du Baromètre de Santé publique France, l'adhésion vaccinale, en augmentation depuis la pandémie de Covid-19 par rapport aux années pré-pandémiques, a tendance à diminuer en 2023-2024 chez les personnes âgées, en comparaison avec les années précédentes, et retrouve ainsi les niveaux observés en 2021 (26).

Pour la saison 2024-2025 en cours, au 31 décembre 2024, la couverture vaccinale grippe chez l'ensemble des personnes ciblées par la vaccination était de 42,9 % (données intermédiaires). Elle était de 49,8 % chez les personnes âgées de 65 ans et plus, et de 22,7 % chez celles âgées de moins de 65 ans à risque de grippe sévère. **Ces couvertures vaccinales provisoires**, bien qu'elles restent supérieures à la période pré-pandémique, **sont inférieures à celles estimées pour la saison 2023-2024 à la même date** (45,9 % chez l'ensemble des personnes ciblées par la vaccination, avec 52,7 % chez les personnes âgées de 65 ans et plus, et 24,5 % chez celles âgées de moins de 65 ans à risque de grippe sévère) (5).

La couverture vaccinale des personnes âgées de 65 ans et plus est très inférieure à l'objectif de 75 % émis par l'OMS. Sur les saisons 2011 à 2022, elle était de 56 % en moyenne. En 2023-2024, **après une augmentation observée durant la pandémie de Covid-19** en 2020-2021 (60 %), la couverture vaccinale **a de nouveau diminué à 54 %** bien qu'elle **reste à des niveaux supérieurs à la période pré-pandémique**. Elle est plus importante chez les personnes de 75 ans et plus (62 %) et les résidents des établissements pour personnes âgées (83 % en Ehpad et 68 % en Ehpa).

1.6. Recommandations internationales

La description des dernières recommandations vaccinales grippe à l'étranger est basée sur la revue de la littérature et sur une consultation de certains sites internet.

Efluelda est commercialisé à l'étranger, dans certains pays d'Europe sous le nom d'Efluelda, et en dehors de l'Europe (aux États-Unis, au Canada, en Australie...) sous le nom de Fluzone *high-dose*.

Tableau 2. Recommandations vaccinales à l'étranger chez les personnes âgées

Pays/instance	Date de la recommandation	Vaccins disponibles pour les ≥ 65 ans	Recommandation préférentielle pour un vaccin (autre que SD) ?	Précision
Allemagne STIKO/RKI (27)	23 janvier 2025	<ul style="list-style-type: none"> – SD – HD – ADJ 	Personnes de 60 ans et plus : <ul style="list-style-type: none"> – HD – ADJ 	
Australie ATAGI (28)	3 mars 2025	<ul style="list-style-type: none"> – SD – HD – ADJ 	Personnes de 65 ans et plus : <ul style="list-style-type: none"> – HD – ADJ* 	L'ATAGI précise que seul le vaccin ADJ est gratuit pour les personnes éligibles au NIP (<i>National Immunisation Program</i>), le NIP étant réservé uniquement aux aborigènes et aux insulaires du détroit de Torres, aux femmes enceintes et aux personnes présentant certains facteurs de risque, dont les personnes de moins de 65 ans avec facteurs de risque de grippe et personnes ≥ 65 ans.
Belgique CSS (29)	4 juillet 2024	<ul style="list-style-type: none"> – SD – HD – ADJ 	– NON	Le CSS, après avis du <i>National Immunization Technical Advisory Group</i> (NITAG) belge, a considéré que les données et les études disponibles sur le vaccin HD étaient limitées et avaient une valeur probante faible à modérée. Par conséquent, le CSS n'est pas favorable à l'utilisation universelle du vaccin fortement dosé par rapport aux vaccins classiques. La prescription sur une base individuelle, en tenant compte des critères de remboursement (uniquement pour les personnes de plus de 65 ans en institution et les personnes de plus de 75 ans) est possible. Le vaccin ADJ étant en cours d'enregistrement au moment de la rédaction du rapport et considérant les données limitées notées par l'ECDC et la faible disponibilité du vaccin en Belgique, le CSS n'a pu se prononcer sur une recommandation préférentielle.
Canada CCNI (30)	25 juillet 2024	<ul style="list-style-type: none"> – SD – HD – ADJ – Recombinant 	Personnes de 65 ans et plus : <ul style="list-style-type: none"> – HD – ADJ 	Le CCNI préconise d'utiliser préférentiellement les vaccins HD et ADJ sur la présomption d'une meilleure efficacité par rapport aux SD. Il ne conclut pas sur l'efficacité du HD par rapport au ADJ. Si les vaccins HD

Pays/instance	Date de la recommandation	Vaccins disponibles pour les ≥ 65 ans	Recommandation préférentielle pour un vaccin (autre que SD) ?	Précision
			– Recombinant	ou ADJ ne sont pas disponibles, il convient d'utiliser un vaccin SD disponible adapté à l'âge (forte recommandation du CCNI) ++++.
Danemark SSI (32)	Octobre 2024	– SD – ADJ	Personnes de 65-69 ans : – SD Personnes de 70 ans et plus : – ADJ	.
États-Unis ACIP (33)	29 août 2024	– SD – HD – ADJ – Recombinant	Personnes de 65 ans et plus : – HD – ADJ – Recombinant	La revue menée par l'ACIP est basée sur 3 essais randomisés (publiés en 2009, 2014 et 2017) et une dizaine d'études observationnelles publiées entre 2015 et 2021. Elle conclut que « les vaccins HD et ADJ ont montré un avantage relatif par rapport aux SD dans certaines études, les données les plus probantes étant disponibles pour le HD. Les études d'efficacité randomisées comparant ces vaccins aux SD sans adjuvant par rapport aux résultats de la grippe confirmés en laboratoire sont peu nombreuses et couvrent peu de saisons grippales. Les études observationnelles, principalement des études de cohortes rétrospectives utilisant des résultats de grippe définis par des codes de diagnostic (plutôt que confirmés en laboratoire), sont plus nombreuses et portent sur un plus grand nombre de saisons grippales. Certaines études observationnelles ont fait état d'un avantage relatif pour les vaccins HD et ADJ par rapport aux vaccins SD, notamment en ce qui concerne la prévention des hospitalisations liées à la grippe. L'importance de ce bénéfice relatif varie d'une saison à l'autre et n'est pas observée dans toutes les études à toutes les saisons, ce qui rend difficile la généralisation des résultats à toutes les saisons ou à la plupart d'entre elles. Les études comparant directement les vaccins HD, ADJ et SD entre eux sont peu nombreuses et ne permettent pas de

Pays/instance	Date de la recommandation	Vaccins disponibles pour les ≥ 65 ans	Recommandation préférentielle pour un vaccin (autre que SD) ?	Précision
				conclure à la supériorité constante de l'un de ces vaccins sur les autres d'une saison à l'autre ».
Finlande FIMEA (34)		<ul style="list-style-type: none"> - SD - HD - ADJ 	NON	Le vaccin ADJ est réservé aux personnes de plus de 85 ans et pour les patients immunodéprimés sévères.
Irlande NIAC (35)	26 novembre 2024	<ul style="list-style-type: none"> - SD - ADJ 	Personnes de 65 ans et plus : - ADJ	Une licence d'utilisation a été émise en date du 29/11/2024 pour Efluelda trivalent (36), il n'est pas encore commercialisé en Irlande.
Italie Ministero della Salute (37)	20 mai 2024	<ul style="list-style-type: none"> - SD - HD - ADJ - Recombinant 	Personnes de 65 ans et plus : - HD - ADJ	
Norvège NIPH (38)	15/08/2024	<ul style="list-style-type: none"> - SD - HD - ADJ 	NON	Le vaccin HD n'est pas intégré au programme de vaccination 2024-2025. Le NIPH précise qu'il est disponible en pharmacie pour les personnes ≥ 60 ans et que le vaccin ADJ est réservé aux résidents (≥ 50 ans) des établissements de soins de longue durée ou qui sont sur une liste d'attente pour ces établissements.
Nouvelle-Zélande Immunisation Advisory Centre (39, 40)	6 mars 2025	<ul style="list-style-type: none"> - SD - ADJ 	NON	L'instance néo-zélandaise précise que seul le vaccin Influvac Tetra est gratuit pour les patients qui respectent les critères « Pharmac » incluant les personnes de 65 ans et plus.
Québec CIQ (41)	7 octobre 2024	<ul style="list-style-type: none"> - SD - HD - ADJ 	<ul style="list-style-type: none"> - HD - ADJ <p>Par ordre de priorité (en fonction des doses disponibles et des coûts attendus des vaccins) :</p> <p>1) 65 ans et plus vivant en CHSLD et RI-SAPA,</p>	L'instance québécoise considère que, « en fonction des données d'immunogénicité et d'efficacité disponibles, on peut raisonnablement affirmer que le vaccin influenza inactivé à haute dose (VII-HD) et le vaccin influenza inactivé adjuvanté (VII-Ad) sont plus efficaces que les vaccins à dose standard (VII-DS), mais il est difficile d'affirmer que l'un des deux vaccins améliorés est supérieur à l'autre ». Le CIQ considère que

Pays/instance	Date de la recommandation	Vaccins disponibles pour les ≥ 65 ans	Recommandation préférentielle pour un vaccin (autre que SD) ?	Précision
			<p>2) 75 ans et plus avec une maladie chronique,</p> <p>3) 75 ans et plus sans maladie chronique, ou ce même groupe en y ajoutant les personnes âgées entre 65 et 74 ans avec maladie chronique, ou bien encore, en y ajoutant toutes les personnes âgées de 65 ans et plus</p>	<p>les données disponibles sur le vaccin HD sont de meilleure qualité que celles disponibles pour le vaccin ADJ.</p> <p>Il rajoute qu'il est vraisemblable que l'EVr du vaccin à HD chez les personnes âgées pour la plupart des saisons grippales se situe autour de 25 % et pourrait donc prévenir un nombre additionnel d'hospitalisations et de décès dus à l'influenza par rapport au vaccin à DS.</p> <p>Le CIQ précise que la question du coût des vaccins est primordiale et que la recommandation d'utilisation préférentielle et la priorisation des populations ne seraient acceptables, voire rentables d'un point de vue économique, que si le coût de l'un des deux vaccins (HD ou ADJ) était proche de celui des vaccins SD.</p>
<p>Roumanie</p> <p><i>Direcția de Sănătate Publică a Județului Neamț (42)</i></p>	Septembre 2024	<ul style="list-style-type: none"> - SD - HD 	NON	
<p>Royaume-Uni</p> <p>JCVI (43)</p>	19 février 2025	<ul style="list-style-type: none"> - SD* - HD - ADJ - Recombinant 	<p>Personnes de 65 ans et plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - HD - ADJ - Recombinant - Chez ces personnes, l'utilisation de vaccin à dose standard est formellement déconseillée 	<p>La première recommandation du JCVI (2018) a tenu compte d'une étude portant sur l'efficacité des vaccins HD et ADJ contre les hospitalisations liées à la grippe (non confirmée). Dans sa dernière recommandation, le JCVI indique que « les données disponibles sont en faveur d'un bénéfice additionnel des vaccins ADJ et HD par rapport aux vaccins SD chez les personnes de ≥ 65 ans ».</p> <p>En revanche, le JCVI juge que « les données disponibles comparant les vaccins HD et ADJ entre eux sont peu nombreuses, incohérentes, ne sont pas disponibles sur plusieurs saisons, présentent un risque de</p>

Pays/instance	Date de la recommandation	Vaccins disponibles pour les ≥ 65 ans	Recommandation préférentielle pour un vaccin (autre que SD) ?	Précision
				biais élevé et sont limitées par l'utilisation de critères d'évaluation de la grippe non confirmés en laboratoire ne permettant pas une recommandation préférentielle entre ces deux vaccins ».
Suisse OFSP (44)	Septembre 2024	<ul style="list-style-type: none"> – SD – HD 	– NON	Les vaccins HD sont recommandés au même titre que les SD chez les personnes de 65 ans et plus. L'instance suisse précise que le vaccin HD n'est remboursé que pour les personnes à partir de 75 ans, ainsi que les personnes à partir de 65 ans présentant au moins un autre facteur de risque tel que défini dans les recommandations de vaccination contre la grippe.
Suède Folkhälsomyndigheten (45)	9 septembre 2024	<ul style="list-style-type: none"> – SD – HD – ADJ 	Personnes de 65 ans et plus résidant en établissements de soins de longue durée : <ul style="list-style-type: none"> – HD – ADJ 	L'agence recommande l'utilisation des vaccins HD et ADJ chez les ≥ 65 ans résidant en institution. Pour les autres personnes de ≥ 65 ans, l'instance suédoise, en se basant sur la revue systématique de l'ECDC et l'absence de preuve coût-efficacité des vaccins HD et ADJ par rapport aux vaccins SD ² , précise que « à l'heure actuelle, il n'existe pas de preuves claires permettant de recommander un vaccin plutôt qu'un autre pour le groupe d'âge des 65 ans et plus ».

Abréviations : ADJ : vaccin inactivé avec adjuvant MF59 ; HD : vaccin inactivé hautement dosé ; SD : vaccin inactivé à dose standard ; CHSLD : centres d'hébergement et de soins de longue durée ; RI-SAPA : ressources intermédiaires en soutien à l'autonomie des personnes âgées ; ACIP : *Advisory Committee on Immunization Practices* ; ATAGI : *Australian Technical Advisory Group on Immunization* ; CCNI : Comité consultatif national de l'immunisation ; CIQ : Comité sur l'immunisation du Québec ; CSS : Conseil supérieur de la santé ; FIMEA : *Finnish Medicines Agency* ; JCVI : *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* ; NIAC : *National Immunisation Advisory Committee* ; NIPH : *Norwegian Institute of Public Health* ; OFSP : Office fédéral de la santé publique ; NITAG : *National Immunization Technical Advisory Group* ; RKI : *Robert Koch Institut* ; SSI : *Statens Serum Institut* ; STIKO : *Ständige Impfkommision* (Commission permanente pour les vaccinations)

² [Nya vacciner mot säsongsinfluensa](#)

La Roumanie et la Suisse ne disposent que des vaccins SD et HD pour les personnes âgées, tandis que le Danemark, l'Irlande et la Nouvelle-Zélande disposent des vaccins SD et ADJ. Les autres pays disposent des trois : SD, HD et ADJ. Le Canada, les États-Unis et le Royaume-Uni ont également un vaccin recombinant qui ne sera pas évoqué dans la suite de ce rapport.

1) Une recommandation préférentielle pour des vaccins HD, ADJ ou recombinant chez les 65 ans et plus est donc présente dans la majorité des pays qui ont émis des recommandations : Allemagne, Royaume-Uni, Irlande, Italie, Danemark, Suède, Canada, Québec, États-Unis, Australie.

Parmi eux :

- certains pays n'ont recommandé une utilisation préférentielle que **pour certains sous-groupes** : en Suède, les vaccins HD et ADJ sont recommandés uniquement pour les résidents des établissements de soins pour personnes âgées. Au Danemark, le vaccin ADJ n'est recommandé qu'à partir de 70 ans. Les personnes de 65 à 69 ans doivent recevoir préférentiellement un vaccin SD. Considérant la dimension médico-économique, le Québec a effectué une priorisation des vaccins selon la disponibilité des doses et le coût attendu des vaccins ;
- lorsque les vaccins HD et ADJ sont tous les deux disponibles dans le pays et qu'une recommandation préférentielle est émise, elle ne fait pas de **distinction entre eux**, les données étant en nombre et qualité insuffisants pour favoriser l'un de ces deux vaccins. C'est le cas en Allemagne (à partir de 60 ans), au Royaume-Uni, en Italie, aux États-Unis, au Canada (à partir de 65 ans). Quand une justification est retrouvée, la recommandation repose sur une efficacité légèrement supérieure des vaccins HD et ADJ sur les cas de grippe (virologiquement confirmée ou non) par rapport aux vaccins SD. Pour l'Allemagne, il s'agit de la première saison pour laquelle le vaccin ADJ est recommandé préférentiellement. L'actualisation est fondée sur la revue systématique de la littérature réalisée pour l'ECDC en 2021 et mise à jour en 2024 (47).

2) Les vaccins HD et ADJ peuvent être utilisés au même titre que les vaccins SD en Belgique, Finlande, Norvège, Roumanie, Suisse et Nouvelle-Zélande. Des conditions de délivrance et de remboursement des vaccins HD et ADJ sont retrouvées dans certains pays, en fonction de l'âge, des comorbidités ou du lieu de résidence (en institution ou non).

3) Enfin, aucune information relative à une recommandation préférentielle pour un vaccin antigrippal n'a été retrouvée pour l'Espagne, les Pays-Bas, l'Autriche, le Brésil, le Chili, l'Argentine et l'Afrique du Sud. Les recommandations d'autres pays n'ont pas été explorées.

La recommandation québécoise 2024-2025 est particulière, dans la mesure où elle est conditionnée par les prix des vaccins HD et ADJ, différents scénarios ayant été prévus en fonction des hypothèses de prix. Le Québec met à jour chaque année une revue de la littérature, initialement menée en 2016, et réalise une évaluation médico-économique. Lors des recommandations précédentes (48), et jusqu'à la saison 2022-2023 incluse, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ), bien que reconnaissant une meilleure efficacité du vaccin HD uniquement contre les consultations pour syndrome grippal par rapport au vaccin SD pendant la plupart des saisons grippales chez les personnes âgées de 65 ans et plus, considérait que les estimations d'efficacité contre les hospitalisations et les décès, fondées sur des données exploratoires non définies *a priori*, des études rétrospectives utilisant des banques administratives, ou des études de randomisation en grappes financées par le laboratoire, nécessitaient des études additionnelles. Considérant le coût très élevé des vaccins et l'efficacité modeste, une recommandation préférentielle n'était pas pertinente.

Pour la saison 2023-2024, le CIQ considérait que les nouvelles publications ne modifiaient pas de manière importante les conclusions des avis précédents du CIQ sur le sujet. L'évaluation économique montrait un rapport coût/efficacité favorable uniquement pour les personnes de 75 ans et plus avec maladies chroniques et pour une EVr d'au moins 25 %, mais entraînait une problématique de faisabilité (temps et ressources nécessaires afin d'identifier les malades chroniques admissibles à la vaccination sur le terrain).

Le Royaume-Uni, l'Allemagne et la Suède ont émis une recommandation préférentielle en faveur de l'utilisation du vaccin HD avant l'obtention de l'AMM du vaccin en Europe (2018 pour le Royaume-Uni, 2020 pour l'Allemagne et la Suède). L'information sur la date de première recommandation n'est pas disponible pour les autres pays. Pour rappel, en France, en 2020, la HAS avait effectué une revue systématique de la littérature sur les données relatives aux vaccins trivalents HD et SD (cf. 3.3.1) et recommandé d'utiliser le vaccin Efluelda au même titre que les vaccins SD chez les personnes de 65 ans et plus.

2. Méthode

2.1.1. Étapes d'élaboration des recommandations

La méthode de travail a été déterminée par le service d'évaluation en santé publique et d'évaluation des vaccins (SESPEV) de la HAS.

Ce sujet a été inscrit au programme de travail de la HAS en février 2025. Les travaux ont débuté le 6 février 2025. Afin de permettre au décideur de disposer d'éléments pour la prochaine saison et aux industriels de prévoir la production d'un nombre de doses suffisant en cas de recommandation préférentielle, et compte tenu des délais de production annoncés par les entreprises, les délais d'évaluation ont été très restreints et le périmètre de l'évaluation réduit en conséquence (la revue de la littérature relative à la dimension médico-économique n'a pas été effectuée).

Ce sujet n'a pas fait l'objet d'une note de cadrage publiée par la HAS. Le périmètre et les questions d'évaluation ont été validés par les membres du bureau de la CTV et les trois rapporteurs du dossier (membres votants de la CTV) par mail la semaine du 17 février 2025.

Les services de la HAS ont élaboré le projet de recommandations vaccinales à partir des données transmises par les deux laboratoires concernés, Santé publique France, l'ANSM, et de la revue de la littérature et de l'analyse critique des données scientifiques publiées répondant aux critères de sélection fixés.

Les recommandations ont été discutées lors de la commission technique des vaccinations (CTV) du 18 mars 2025. Une estimation de l'impact de l'utilisation du vaccin HD et du vaccin ADJ a été réalisée par M. Daniel Lévy-Bruhl, membre de la CTV, après la discussion du rapport en commission. Ces estimations ont été discutées en bureau de la CTV le 10 avril qui a validé leur intégration dans les résultats du rapport. Les recommandations ont été validées par le Collège de la HAS le 10 avril 2025.

Conformément à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, puis au décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, les rapporteurs et membres de la CTV ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Les liens d'intérêts déclarés ont fait l'objet d'une analyse, conformément au guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts validé par le Collège de la HAS en mars 2017, et d'un examen par le comité de validation des déclarations publiques d'intérêts. Leurs déclarations publiques d'intérêts sont consultables sur le site de la HAS et sur le site <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

2.1.2. Questions d'évaluation

Les présents travaux ont visé à évaluer si les nouvelles données publiées, depuis les dernières recommandations vaccinales de 2020 et 2021, étaient de nature à modifier les précédentes conclusions concernant la place des vaccins Efluelda et Fluad dans la stratégie vaccinale de lutte contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Il s'agissait également de comparer l'efficacité vaccinale des vaccins inactivés hautement dosés aux vaccins adjuvantés. Les questions d'évaluation étaient les suivantes.

- **Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, l'efficacité vaccinale du vaccin inactivé à haute dose (Efluelda) est-elle supérieure à celle des vaccins inactivés à dose standard (trivalents ou quadrivalents) ?**

- **Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, l'efficacité vaccinale du vaccin adjuvanté (Fluad) est-elle supérieure à celle des vaccins inactivés à dose standard (trivalents ou quadrivalents) ?**

L'évaluation de l'efficacité vaccinale a porté sur les critères de jugement hiérarchisés suivants :

1. **réduction du nombre de décès** : toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée ;
2. **réduction du nombre d'hospitalisations** : toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée ;
3. **réduction du nombre de passages aux urgences** pour syndrome grippal ou grippe sans hospitalisation ;
4. réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire ;
5. réduction du nombre de syndromes grippaux ou cas de grippe non confirmés ou consultations pour syndrome grippal ;
6. réduction du taux de déclin fonctionnel.

- **Le cas échéant, la différence d'efficacité constatée sur les différents critères de jugement, et en particulier sur la réduction des formes graves de grippe (caractérisées par la réduction du nombre de décès et d'hospitalisations), justifie-t-elle une position préférentielle de ces vaccins (haute dose et/ou adjuvanté) par rapport aux vaccins à dose standard ?**

Pour répondre à ces questions d'évaluation, seules les études publiées depuis 2020 ont été analysées et mises au regard des données déjà analysées par la HAS lors de ses précédentes évaluations.

- **Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, existe-t-il une différence d'efficacité entre le vaccin à haute dose (Efluelda) et le vaccin adjuvanté (Fluad), selon les critères hiérarchisés ci-dessus, qui justifierait une position préférentielle de l'un de ces deux vaccins par rapport à l'autre dans la stratégie vaccinale actuelle de lutte contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées de 65 ans et plus ?**

Cette question n'ayant pas été traitée dans les évaluations précédentes de la HAS, toutes les études publiées, sans limite de date, ont été analysées.

Pour répondre à certaines de ces questions, la synthèse des preuves a été déclinée selon les PICOTs présentés en Annexe 1.

En parallèle de ces questions d'évaluation, qui ont fait l'objet d'une revue systématique de la littérature, un état des lieux (sans revue systématique) a été mené sur les points suivants :

- l'épidémiologie de la grippe, le fardeau et la couverture vaccinale chez les personnes âgées en France ;
- l'impact sur l'efficacité vaccinale de l'administration itérative de vaccins hautement dosés ou adjuvantés ;
- les recommandations internationales sur la vaccination antigrippale des personnes âgées de 65 ans et plus ;
- les données de tolérance, accompagnées d'un bilan des données de pharmacovigilance concernant les vaccins Efluelda et Fluad (ANSM) ;

- l'acceptabilité de la vaccination antigrippale chez les personnes âgées, et en particulier l'acceptabilité des vaccins à haute dose et adjuvanté par rapport aux vaccins inactivés à dose standard en France.

Compte tenu des délais d'évaluation très restreints, les adultes de 60 à 64 ans à risque de grippe sévère ou compliquée feront l'objet d'une évaluation ultérieure. La dimension médico-économique n'a pas été abordée. La commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS se prononcera à nouveau en avril 2025 sur une nouvelle modélisation soumise par le laboratoire Sanofi pour Efluelda (cf. 3.3.1.2).

2.1.3. Stratégie de recherche documentaire

Les stratégies de recherche documentaire pour répondre aux questions d'évaluation ci-dessus sont présentées en Annexe 2. Les sources suivantes ont été interrogées :

- les bases de données bibliographiques Embase, Science Direct (Elsevier), Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ; HTA Database (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) ;
- la *Cochrane Library* (*Wiley Interscience*, États-Unis) ;
- la base d'essais cliniques *Clinical trials* ;
- les sites internet publiant des recommandations ;
- les sites internet des agences sanitaires françaises : Santé publique France, ANSM ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sites internet nationaux et internationaux pertinents, notamment des agences d'évaluation en santé.

3. Résultats

3.1. Rappels sur les mesures d'efficacité des vaccins antigrippaux

3.1.1. Absence de corrélat de protection

Il est important de rappeler que si les titres en anticorps inhibant l'hémagglutination (IH) sont utilisés comme mesure de l'activité vaccinale lors des essais cliniques, il n'existe aucune corrélation entre les taux spécifiques de titres en anticorps après vaccination avec des vaccins grippaux inactivés, mesurés par inhibition de l'hémagglutination et la protection contre la grippe. Par conséquent, les données d'immunogénicité et de séroprévalence ne permettent pas d'estimer la protection d'un individu ou d'une population contre la grippe saisonnière.

3.1.2. Les définitions variables des critères de jugement

Le HCSP a listé les difficultés liées à l'évaluation de l'impact de la vaccination antigrippale à travers les études (52), et notamment :

- l'absence de spécificité clinique du syndrome grippal, imposant une documentation virologique des cas pour confirmer le diagnostic de grippe. Outre la lourdeur et le coût imposés par cette contrainte dans des études à grand effectif, les techniques de diagnostic virologique se sont améliorées au cours du temps, chacune ayant des spécificités et sensibilités différentes : sérologie, culture, tests de diagnostic rapide, puis diagnostic direct de mise en évidence du génome par biologie moléculaire (RT-PCR, considérée actuellement comme la technique de référence) ;
- la difficulté à évaluer l'impact de la vaccination sur les décès : la plupart des décès étant secondaires à une décompensation d'une maladie sous-jacente, parfois à distance de l'épisode grippal, l'appréciation de la part de la grippe dans cette mortalité repose le plus souvent sur des méthodes indirectes.

3.1.3. Une efficacité très variable selon les années

La protection contre la grippe est atteinte dans les 10 à 14 jours après la vaccination. Sa durée de protection est de 6 mois ou moins : le vaccin doit être pratiqué tous les ans, à l'automne (pour la France métropolitaine), pour se protéger contre l'épidémie hivernale qui suit. Une seule injection est nécessaire.

L'efficacité du vaccin est variable d'une année à l'autre. Le vaccin est d'autant plus efficace lorsque les types de virus de grippe choisis pour le formuler sont proches des souches qui circulent effectivement durant l'épidémie saisonnière (53).

Les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) aux États-Unis ont estimé que l'efficacité de la vaccination sur la prévention des consultations médicales pour grippe confirmée en laboratoire était comprise **entre 20 et 60 % (médiane : 48 %) pour tous les groupes d'âge** au cours des 11 saisons 2009-2019 (54). Des résultats similaires sont obtenus par le réseau européen (I-MOVE, *Influenza monitoring vaccine effectiveness*) lancé par l'ECDC (55, 56). Certaines études, en fonction des années où elles ont été menées et des populations étudiées, ont même retrouvé une absence d'efficacité vaccinale, selon l'année et la souche.

- En population générale, une méta-analyse publiée dans *The Lancet* en 2012 (57), la première ayant évalué l'efficacité des vaccins antigrippaux sur les infections grippales confirmées virologiquement par RT-PCR, a évalué l'efficacité vaccinale des vaccins trivalents inactivés à partir de 10 essais randomisés couvrant 12 saisons grippales. Selon la saison et la population considérée,

un tiers des 12 analyses effectuées montrait une efficacité vaccinale non significative. Parmi les 8 essais cliniques menés chez près de 32 000 adultes âgés de 18 à 64 ans, couvrant 9 saisons grippales, l'efficacité vaccinale était de 59 % (IC à 95 % : 51-67), avec une médiane d'efficacité de 62 % (min 16 % ; max 76 %).

- Le réseau Sentinelles (qui recense les cas vus par un échantillon de médecins généralistes en ville) participe à un projet européen pour la France, en partenariat avec Santé publique France et le CNR des virus respiratoires, pour estimer l'efficacité des vaccins antigrippaux contre les cas de grippe virologiquement confirmés. Les estimations du réseau Sentinelles des précédentes saisons et du réseau RELAB pour la saison 2024-2025 en cours (58) (données à consolider), en fonction de la souche, sont détaillées dans le tableau ci-dessous. Selon les saisons et les souches considérées, l'efficacité vaccinale (EV) observée chez les 65 ans et plus peut être inférieure à celle observée chez les personnes de moins de 65 ans.

Tableau 3. Estimations de l'efficacité vaccinale (EV) contre les cas de grippe virologiquement confirmés

Saison	Souche	EV quel que soit l'âge [IC à 95 %]	EV chez les < 65 ans ciblés par la vaccination [IC à 95 %]	EV chez les ≥ 65 ans [IC à 95 %]
2021-2022 ^α	Toutes (59)	42 % [15 ; 61]	55 % [2 ; 79]	39 % [- 35 ; 72]
	A(H1N1) (60)	75 % [43 ; 89]		
	A(H3N2) (60)	29 % [12 ; 42]		26 % [22 ; 55]
2022-2023 (61)	A(H1N1)	46 % [35 ; 56]	36 % [19 ; 49]	29 % [- 4 ; 52]
	A(H3N2)	36 % [25 ; 45]	33 % [18 ; 45]	30 % [4 ; 48]
2023-2024 ^β (données arrêtées à janvier 2024) (61)	A(H1N1)	53 % [41 ; 63]	54 % [40 ; 65]	41 % [8 ; 62]
2024-2025 (58) (données arrêtées à février 2025)	Toutes	42 % [36 ; 49]	60 % [56 ; 64]	22 % [13 ; 30]
	A		33 % [22 ; 43]	20 % [7 ; 32]
	B		2 % [74 ; 88]	64 % [27 ; 82]

^α En 2021-2022, les virus de la grippe de type A ont circulé majoritairement en Europe.

^β La saison 2023-2024 a été caractérisée par une prédominance du virus grippal A(H1N1)pdm09.

Les estimations provisoires de l'EV pour la saison 2024-2025 de huit études européennes (62) (17 pays) indiquent une efficacité vaccinale contre la grippe de type A chez les personnes de 65 ans et plus de 1 [IC à 95 % : - 53 ; 35] à 55 % [44-64] en soins primaires et de 29 % [22-36] à 55 % [47-62] en milieu hospitalier, avec quelques signes d'une EV plus élevée contre la grippe de type B.

3.1.4. Extrapolation des données entre les vaccins quadrivalents et trivalents

La composition du vaccin est actualisée tous les ans en fonction des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et tient compte des virus qui sont le plus susceptibles de circuler pendant l'hiver (9). Les vaccins trivalents utilisés préférentiellement avant 2018 ont progressivement été remplacés par des vaccins quadrivalents (ajout d'une seconde souche B pour offrir une protection plus large).

Pour la saison 2024-2025 et les suivantes, l'OMS a recommandé de repasser sous une version trivalente des vaccins antigrippaux.

Lors de la mise sur le marché en France de Fluarixtetra, premier vaccin injectable contenant quatre souches de vaccin grippal, la commission de la transparence de la HAS avait conclu qu'il n'était **pas attendu d'impact de l'ajout d'une seconde souche de virus B sur la santé publique** (63). Pour les vaccins Influvac Tetra et Vaxigriptetra, la commission de la transparence a conclu qu'au vu des données disponibles, **les vaccins tétravalents n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux vaccins trivalents** inactivés disponibles indiqués dans la prévention de la grippe (64). De la même manière, le HCSP concluait en 2016 que, compte tenu des données épidémiologiques et virologiques disponibles en France et de l'absence de données d'efficacité clinique, il n'existait pas d'éléments permettant de privilégier l'utilisation des vaccins quadrivalents par rapport aux vaccins trivalents. **Ainsi, en l'absence de données spécifiques, les connaissances acquises sur les vaccins trivalents, notamment en matière d'efficacité, sont extrapolables aux vaccins tétravalents** (et inversement) (65).

L'efficacité du vaccin contre la grippe est ainsi particulièrement difficile à évaluer, d'autant qu'elle peut varier considérablement d'une année à l'autre, notamment en fonction de l'adéquation entre les souches vaccinales et les virus grippaux circulants, et peut même être inexistante certaines années.

En l'absence de données spécifiques, les données d'efficacité relatives aux vaccins inactivés quadrivalents sont considérées extrapolables aux vaccins trivalents (et inversement).

3.2. Acceptabilité de la vaccination antigrippale des personnes âgées en France

Le Baromètre santé 2016, enquête réalisée par sondage aléatoire, a permis d'explorer les perceptions de 2 418 personnes âgées de 65 à 75 ans sur la grippe saisonnière (gravité et fréquence) et son vaccin (efficacité, effets secondaires graves), ainsi que l'association de ces perceptions avec leur pratique de cette vaccination lors de l'hiver 2015-2016 (66).

En 2016, trois personnes de 65 à 75 ans sur quatre se déclaraient favorables à la vaccination en général (76,9 %, IC à 95 % [74,7-79,0]). En parallèle, plus d'une sur huit déclarait être défavorable à la vaccination contre la grippe saisonnière (13,5 %, IC à 95 % [11,8-15,3]). En analyse bivariée, seuls l'âge et le diplôme étaient significativement associés à cette variable : les plus défavorables au vaccin antigrippal étaient les 65-69 ans (15,0 %, $p = 0,02$) et les moins diplômés (niveau d'études inférieur au bac) (14,8 %, $p = 0,03$).

En 2016, 45,9 % des 65-75 ans déclaraient s'être fait vacciner contre la grippe lors de l'hiver 2015-2016. Ils considéraient la grippe comme grave (81,3 %) et fréquente (92,1 %). Le vaccin est considéré comme efficace pour 64,3 % des personnes interrogées et plus efficace par les 70-75 ans que par les 65-69 ans (ratio de prévalence, $PR = 1,08$ [1,00-1,16]). Près de la moitié des sondés (46,9 %) pensaient qu'il peut provoquer des effets secondaires graves.

La perception de l'efficacité du vaccin ($PR = 5,28$, IC à 95 % [3,92-7,10]) et, à l'inverse, la perception d'effets indésirables graves ($PR = 0,69$, IC à 95 % [0,62-0,77]) sont fortement liées à la pratique de la vaccination contre la grippe. La perception de l'efficacité du vaccin est le facteur qui influence le plus fortement le geste vaccinal : la probabilité de s'être fait vacciner est 5 fois plus importante chez les 65-75 ans déclarant que le vaccin est efficace.

En 2021, le Baromètre de Santé publique France a mesuré la couverture vaccinale contre la grippe des personnes âgées de 65 à 85 ans pour la saison 2020-2021 (sur données déclaratives) et les

déterminants associés à cette vaccination. **En France hexagonale, la couverture vaccinale augmentait significativement avec l'âge (80-85 ans : 73,2 % [69,4-76,7] vs 65-69 ans : 55,4 % [52,6-58,1]).** Dans les DROM, la couverture vaccinale variait de 26 à 39 %. Être un homme, en couple, avoir un niveau d'études et des revenus élevés, vivre en agglomération et présenter des maladies chroniques étaient des facteurs associés à une meilleure couverture vaccinale. **Les raisons de non-vaccination contre la grippe font notamment ressortir les notions que les personnes non vaccinées considèrent principalement ce vaccin comme inutile ou susceptible d'induire des effets indésirables. Le vaccin contre la grippe était, avant la mise à disposition des vaccins contre la Covid-19, celui qui soulevait le plus de réticences dans la population générale (67).**

Une meilleure information et des recommandations personnalisées vis-à-vis des personnes à risque, dont les personnes âgées et les professionnels en charge de ces patients, pourraient augmenter l'adhésion à la vaccination antigrippale (68).

Il faut noter que les études portant sur l'adhésion à la vaccination antigrippale sont antérieures à la pandémie de Covid-19. Celle-ci et la campagne de vaccination inédite menée en 2021-2022 ont pu influencer la perception des vaccins par la population. Cet impact peut varier selon les différentes sous-populations. Par exemple, chez les personnes de 65 ans et plus, alors qu'une diminution régulière de la couverture vaccinale antigrippale de 1 à 8 points était observée chaque année entre 2008 et 2015 avec une stabilisation autour de 51 % jusqu'en 2020 (7), **la couverture vaccinale a augmenté de 8 points durant la saison 2020-2021 alors que la grippe a peu circulé.** Elle a ensuite diminué les saisons suivantes mais est restée à un niveau supérieur (+ 2 points en 2023-2024) par rapport à la saison pré-Covid-19 (2019-2020).

En décembre 2024, la HAS et l'Académie nationale de médecine ont organisé un colloque consacré à la vaccination des personnes âgées (69). Des propositions d'actions concrètes pour améliorer la couverture vaccinale des seniors y ont été formulées par les intervenants, dont des actions de communication auprès des personnes âgées et des professionnels de santé, une simplification du calendrier vaccinal et un meilleur accès aux soins.

Aucune étude en France ou à l'étranger n'a été retrouvée sur l'acceptabilité des vaccins HD ou ADJ par rapport aux vaccins SD chez les personnes âgées.

3.3. Résultats relatifs aux vaccins HD (Efluelda)

3.3.1. Évaluations antérieures de la HAS (2020)

3.3.1.1. Recommandation vaccinale

En 2020, la HAS a conduit une évaluation sur la place du vaccin quadrivalent haute dose Efluelda dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes de 65 ans et plus (70).

Les données d'efficacité et d'impact disponibles sur la comparaison des vaccins trivalents HD et SD analysées lors de l'évaluation HAS de 2020 étaient les suivantes.

- Méta-analyse de Wilkinson *et al.* (2017) (71) : cette méta-analyse a évalué la supériorité du vaccin trivalent haute dose Fluzone (TIV-HD) en matière de prévention des syndromes grippaux et des hospitalisations comparativement à un vaccin grippal trivalent dose standard (TIV-SD) à partir d'essais cliniques randomisés menés chez les adultes de plus de 65 ans aux États-Unis. Sept études cliniques publiées entre 2006 et 2014 ont satisfait les critères de sélection de la revue systématique qui incluaient entre 101 et 31 803 participants. Quatre essais étaient considérés comme à risque incertain de biais et 3 avec un risque faible de biais.

- Méta-analyse de Sanofi-Pasteur (Lee *et al.*, 2018) (72) : cette méta-analyse a évalué la supériorité du vaccin trivalent haute dose Fluzone (TIV-HD) en matière de prévention des syndromes grippaux et des hospitalisations comparativement à un vaccin grippal trivalent dose standard (TIV-SD) chez les adultes de plus de 65 ans. Compte tenu de l'hétérogénéité importante identifiée pour certains critères de jugement, de l'inclusion uniquement d'études rétrospectives (pas d'essais cliniques randomisés) et que l'étude a été menée par le laboratoire lui-même, les résultats sont à interpréter avec prudence.
- Essai pivot d'efficacité clinique TIV-HD vs TIV-SD (étude FIM 12) (73) : l'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité du vaccin trivalent haute dose FLUZONE (TIV-HD) sur la survenue de cas de grippe (≥ 14 jours post-vaccination) virologiquement confirmés, quelle que soit la souche virale, et associés à un syndrome grippal comparativement à un vaccin grippal trivalent dose standard (FLUZONE TIV-SD) commercialisé au cours de deux saisons grippales 2011-2012 et 2012-2013 en Amérique du Nord chez les adultes de plus de 65 ans.
- Essai pragmatique en EHPAD de Gravenstein *et al.* (2017) (74) : lors de la saison grippale 2013-2014, une étude portant sur 823 EPHAD concernant 92 269 résidents, dont 75 917 étaient âgés de plus de 65 ans, a été menée. Il s'agissait d'un essai pragmatique en simple aveugle, randomisé par grappes, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'une vaccination contre la grippe du vaccin trivalent haute dose (FLUZONE TIV-HD) sur le taux d'hospitalisation pour syndrome grippal ou affection pulmonaire, la mortalité et le taux de déclin fonctionnel, comparativement au vaccin grippal trivalent dose standard (FLUZONE TIV-SD) chez des résidents de long séjour de maisons de retraite aux États-Unis. Les résultats de cette étude se fondent sur des données médicales rétrospectives issues de bases de données patient sans tenir compte de la confirmation virologique des cas de grippe.
- Études observationnelles d'efficacité en vie réelle TIV-HD vs TIV-SD : en 2020, lors de l'évaluation menée par la HAS, 8 études conduites aux États-Unis, lors de 5 saisons grippales (2010-2013 et 2017-2018), avec un suivi total de plus de 25,6 millions d'individus avaient été identifiées : Izurieta *et al.* (2015 (75) et 2018 (76)), Richardson *et al.* (2015) (77), Shay *et al.* (2017) (78), Young-Xu *et al.* (2018 (79) et 2019 (80)), Robison et Thomas (2018) (81), Lu *et al.* (2019) (82).

Sur la base des études présentées ci-dessus, publiées jusqu'en 2020, la HAS avait émis les conclusions suivantes sur l'efficacité et l'impact des vaccins trivalents HD.

Les résultats de l'étude pivotale et des méta-analyses conduites à partir des essais cliniques et d'études d'impact menés sur plusieurs saisons grippales concluent à **la supériorité du vaccin haute dose trivalent par rapport au vaccin standard sur le nombre de cas de grippe confirmés virologiquement (RR = 0,76 [IC à 95 % : 0,65-0,90]).**

L'impact sur la réduction des hospitalisations pour grippe ou affection respiratoire, ou affection cardiovasculaire observé aux États-Unis **est plus limité avec une réduction variant de 8 % à 27 %** selon les études et les saisons grippales, chez les personnes de 65 ans et plus, par rapport au vaccin trivalent à dose standard. L'impact sur les **hospitalisations toutes causes** n'est pas formellement démontré compte tenu de l'hétérogénéité statistique rencontrée.

Dans aucune des études présentées, il n'a été démontré d'impact supplémentaire sur la mortalité pour grippe ou toutes causes ou sur le déclin fonctionnel.

Au terme de son évaluation de 2020, la HAS avait pris en considération les éléments suivants :

- les caractéristiques du vaccin Efluelda contenant une concentration de 60 µg des quatre antigènes grippaux, soit une concentration 4 fois supérieure à celle des vaccins grippaux standards ainsi que son AMM limitée aux personnes âgées de 65 ans et plus ;
- une immunogénicité équivalente du vaccin Efluelda quadrivalent haute dose *versus* du vaccin trivalent à haute dose (Fluzone HD non disponible en France) vis-à-vis des trois souches communes et un effet supérieur vis-à-vis de la souche B additionnelle ;
- **l'efficacité supérieure chez les personnes de 65 ans et plus du vaccin trivalent haute dose (Fluzone HD non disponible en France) à celle du vaccin trivalent à dose standard démontrée dans les essais cliniques et confirmée par des méta-analyses avec une réduction relative des cas de grippe virologiquement confirmés de 24,2 % [9,7-36,5] ; supériorité démontrée en particulier vis-à-vis de la souche A (H3N2) responsable des cas de grippe les plus graves chez les personnes âgées et dans une moindre mesure vis-à-vis de la souche A (H1N1) et de la souche B ;**
- **l'impact du vaccin trivalent haute dose (Fluzone HD non disponible en France) sur la réduction des hospitalisations pour grippe ou affection respiratoire ou affection cardiovasculaire observé aux États-Unis variant de 8 % à 27 % chez les personnes de 65 ans et plus par rapport au vaccin trivalent à dose standard selon les études et les saisons grippales ;**
- **l'absence de démonstration formelle dans cette tranche d'âge d'un impact supplémentaire sur la réduction des hospitalisations toutes causes compte tenu de l'hétérogénéité des résultats présentés limitant leur interprétation ;**
- **l'absence d'impact supplémentaire démontré du vaccin sur la réduction de la mortalité ou encore sur le déclin fonctionnel dans les populations âgées ;**
- **le profil de tolérance satisfaisant** d'Efluelda mettant en évidence une réactogénicité accrue du vaccin par rapport aux vaccins à dose standard tant locale que systémique sans augmentation des effets indésirables ayant un caractère de gravité. Parmi ces effets les plus fréquents sont des douleurs au point d'injection (35,6 % dans le groupe TIV-HD vs 24,3 % dans le groupe TIV-SD), des érythèmes (14,9 % vs 10,8 %, respectivement), des gonflements (8,9 % vs 5,8 %, respectivement), des myalgies (21,4 % vs 18,3 %, respectivement), des céphalées (16,8 % vs 14,4 %, respectivement) ou des malaises (18,0 % vs 14,0 %, respectivement).

La HAS a reconnu un bénéfice additionnel d'Efluelda sur la réduction des cas de grippe et des hospitalisations associées par rapport au vaccin trivalent à dose standard mais a estimé que le **bénéfice** sur la réduction des cas de grippe et des hospitalisations associées **était modeste** puisque ce vaccin permet, selon les saisons grippales, une réduction de l'incidence des cas de grippe d'en moyenne 0,5 point et une réduction de l'incidence des hospitalisations pour affections respiratoires de 0,5 point chez les personnes de plus de 65 ans vaccinées par Efluelda.

Au terme de son évaluation menée en 2020, la HAS a estimé que le vaccin Efluelda pouvait être utilisé, au même titre que les autres vaccins grippaux, selon son AMM d'alors, c'est-à-dire à partir de l'âge de 65 ans dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière dont l'objectif est de réduire les formes graves et les décès attribuables à la grippe.

3.3.1.2. Avis d'efficience

En 2020, la CEESP a évalué l'efficience et l'impact budgétaire d'Efluelda (QIV-HD) (83) pour la prévention de la grippe chez les personnes de 65 ans et plus.

Le modèle utilisé était un arbre de décision statique, sans prise en compte des effets indirects sur la transmission. Les événements modélisés incluaient les infections grippales, le suivi en cas de grippe (consultations et hospitalisations) et les décès. Les coûts couvraient l'achat des vaccins, les consultations et la prise en charge hospitalière.

Sous les hypothèses de l'industriel, dont sa revendication tarifaire, le RDCR³ d'Efluelda QIV HD s'élevait à 35 723 €/QALY⁴ par rapport aux vaccins QIV SD. Les principales sources d'incertitudes portaient sur :

- l'efficacité vaccinale (EV) d'Efluelda, fondée sur une hypothèse de transposabilité de l'effet relatif modélisé pour Efluelda QIV-HD vs SD à celle observée dans l'étude FIM12 pour TIV-HD vs SD. Lorsque la borne basse de l'intervalle de confiance de l'EV était testée (EV = 9,7 %), le RDCR augmentait de 159 % ;
- la définition des hospitalisations retenue, fondée sur l'inclusion des hospitalisations respiratoires liées à la grippe en analyse principale. Une définition plus large réduisait le RDCR, mais présentait un risque d'intégrer des hospitalisations non directement liées à la grippe ou à l'effet du vaccin. Selon la définition, le RDCR variait entre - 22 % et + 4 % ;
- le prix revendiqué d'Efluelda QIV-HD, qui était trois fois supérieur aux vaccins SD. Une réduction du prix d'Efluelda de 50 % diminuait le RDCR de 73 %.

La CEESP avait conclu que l'arrivée d'Efluelda entraînerait une augmentation des dépenses de l'Assurance maladie (AM) de 49,6 % pour une population cible annuelle de 13,1 millions de personnes. Les coûts liés à l'acquisition des vaccins augmenteraient de 197 % et ne seraient que très partiellement compensés par les économies engendrées par les événements évités (hospitalisations et consultations médicales).

Dans la sous-population des 75 ans et plus, le RDCR était réduit à 22 012 €/QALY et l'augmentation des dépenses de l'AM, comparativement à une stratégie vaccinale sans Efluelda, était plus modérée (+ 37 %).

L'avis d'efficience émis par la HAS en juin 2020 a conclu que « le très faible impact sur les résultats de santé [consultations, hospitalisations] et l'organisation du système de soins ne permet[tait] pas de justifier une telle augmentation des coûts d'acquisition du vaccin, ce qui impliquait la nécessité d'une forte baisse du prix revendiqué pour Efluelda ».

Dans le cadre de cette réévaluation, la CEESP se prononcera à nouveau en avril 2025 sur une nouvelle modélisation soumise par le laboratoire.

3.3.1.3. Avis de la commission de la transparence

La commission de la transparence a rendu un avis favorable au remboursement du vaccin Efluelda dans la prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus le 24 juin 2020 (84).

Les conclusions de la commission de la transparence étaient les suivantes.

³ Ratio différentiel coût-efficacité.

⁴ *Quality Adjusted Life Years* (années de vie ajustées par la qualité).

- La grippe est une maladie virale aiguë, très contagieuse. Des complications parfois graves surviennent plus volontiers chez les personnes fragilisées par des maladies sous-jacentes et/ou âgées de plus de 65 ans.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive.
- Le rapport immunogénicité/effets indésirables d'Efluelda est important.
- Il existe des alternatives vaccinales pour la prévention de la grippe chez l'adulte, à savoir des vaccins quadrivalents à dose standard (Flucelvax Tetra, Fluarixtetra, Influvac Tetra et Vaxigriptetra).
- Efluelda peut être utilisé selon son AMM (à partir de l'âge de 65 ans) et constitue dans cette population, au même titre que les autres vaccins quadrivalents à dose standard disponibles, un nouveau moyen de prévention de la grippe saisonnière dont l'objectif est de réduire les formes graves et les décès.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence (2,5 millions de personnes concernées chaque année) et du profil de gravité de la grippe qui peut entraîner des complications graves et des décès, en particulier chez les personnes fragilisées par des maladies sous-jacentes et/ou âgées de 65 ans et plus (près de 3 000 cas graves admis en service de réanimation pour la saison 2017-2018) ;
- de l'objectif de santé publique visant à réduire la morbidité et la mortalité de cette infection ;
- du fait que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et ses complications ;
- de l'objectif d'améliorer la couverture vaccinale pour atteindre 75 % minimum dans les populations ciblées par la vaccination ;
- du besoin médical à étoffer l'offre afin de pouvoir assurer la vaccination saisonnière de l'ensemble des populations recommandées lors des prochaines saisons grippales ;
- de l'immunogénicité induite par Efluelda non inférieure à celle du vaccin trivalent « haute dose » commercialisé aux États-Unis mais non disponible en France (Fluzone HD) contre les trois souches communes aux deux vaccins, avec une meilleure réponse immunitaire vis-à-vis de la souche B additionnelle ;
- de l'impact supplémentaire possible sur la base de l'expérience clinique rapportée avec le vaccin trivalent « haute dose », en termes d'amélioration de l'immunogénicité et de l'efficacité vaccinale par rapport aux trivalents dose standard, chez les personnes de 65 ans et plus, mais non formellement démontré en l'absence d'étude comparative d'Efluelda par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard actuellement disponibles en France ;
- de l'impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins,

la commission de la transparence considère qu'Efluelda est susceptible d'avoir un **impact sur la santé publique**, au même titre que les autres vaccins disponibles pour prévenir la grippe ; cet impact restant dépendant d'une part de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations ciblées et d'autre part de la protection conférée par le vaccin saisonnier vis-à-vis des souches virales circulantes. Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la commission considère que le **service médical rendu par Efluelda est important** dans la prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus pour lesquelles la vaccination grippale est recommandée.

De plus, compte tenu de :

- l'immunogénicité induite par Efluelda (vaccin grippal quadrivalent inactivé « haute dose ») non inférieure à celle du vaccin trivalent « haute dose » commercialisé aux États-Unis (Fluzone trivalent HD, non disponible en France) contre les trois souches communes aux deux vaccins, avec une meilleure réponse immunitaire vis-à-vis de la souche B additionnelle et un profil de tolérance satisfaisant ;
- **l'intérêt possible d'un vaccin quadrivalent à haute dose par rapport à un vaccin quadrivalent à dose standard considérant des résultats des études ayant démontré la supériorité clinique du vaccin trivalent à haute dose (commercialisé aux États-Unis) par rapport aux vaccins trivalents à dose standard chez les personnes âgées de 65 ans avec une réduction relative modeste de l'incidence des cas de grippe virologiquement confirmés (24,2 % [9,7-36,5]) et dans une moindre mesure des hospitalisations pour grippe ou affection respiratoire ou affection cardiovasculaire (8 % à 27 %) ou hospitalisations toutes causes (résultats hétérogènes), et sans impact démontré ni sur la mortalité ni sur le déclin fonctionnel, mais en l'absence de données d'efficacité clinique comparative d'Efluelda par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard commercialisés en France,**

la commission de la transparence considère qu'Efluelda (vaccin grippal quadrivalent inactivé à « haute dose ») n'apporte **pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)**, dans l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe, par rapport aux autres vaccins disponibles indiqués dans cette population.

3.3.2. Nouvelles données d'efficacité

L'évaluation de l'efficacité vaccinale relative (Evr) des vaccins HD *versus* SD (**quadrivalents et trivalents**) sur les 6 critères de jugement hiérarchisés a été effectuée en prenant en compte les nouvelles données issues de la recherche bibliographique menée par la HAS, ainsi que les données déposées par le laboratoire. Les publications prises en compte dans la présente évaluation sont donc :

- l'étude française (DRIVEN/QHD30) (Bricout *et al.*) portant sur 405 385 personnes vaccinées par HD et 1 621 540 par SD menée sur la saison 2021-2022 à partir des données du SNDS (85). Elle évalue l'efficacité vaccinale relative, chez les personnes âgées de 65 ans et plus, sur les taux d'hospitalisations liés à la grippe, les taux d'hospitalisations non spécifiques de la grippe pour pneumonie, grippe et/ou pneumonie, et les taux d'hospitalisations pour cause respiratoire, cause cardiovasculaire et cause cardiorespiratoire. À noter que dans cette étude, les patients hospitalisés pour la grippe ne sont pas des gripes biologiquement confirmées ;
- l'étude de cohorte de Doyle *et al.* incluant 1 487 patients âgés de 65 ans et plus dans 8 hôpitaux sur deux saisons grippales (2015-2016 et 2016-2017) aux États-Unis (86). Dans cette étude, l'Evr a été évaluée selon la méthode de *test-negative design*, les patients hospitalisés testés positifs pour la grippe représentaient le groupe de cas et ceux testés négatifs (pour la grippe) le groupe contrôle ;
- la revue systématique de l'ECDC (87). En avril 2024, l'ECDC a publié une mise à jour d'une revue systématique initialement réalisée en 2020 sur l'efficacité, l'efficience et la sécurité des différents vaccins contre la grippe saisonnière pour **la prévention de la grippe confirmée en laboratoire chez les personnes âgées de 18 ans et plus**. Néanmoins, les résultats présentés ci-dessous sont des estimations faites dans la population des personnes âgées de 65 ans et plus. La recherche bibliographique s'étendait du 1^{er} janvier 2020 au 24 juillet 2023 ;
- l'étude DANFLU1 (QHD27), essai randomisé de faisabilité en ouvert mené au Danemark au cours de la saison grippale 2021-2022 et incluant plus de 12 000 participants âgés de 65 ans et plus. Des résultats préliminaires, à visée uniquement exploratoire, décrivent l'efficacité des

vaccins quadrivalents HD (Efluelda) *versus* le vaccin SD (Influvac Tetra) sur les taux d'hospitalisations pour grippe et/ou pneumonie, pour cause respiratoire, cardiorespiratoire, cardiovasculaire, pour Covid-19, toutes causes et décès toutes causes (88). L'essai clinique DANFLU1 est complété d'une analyse *post hoc* publiée en 2024 (Johansen *et al.* 2024) (89), également incluse dans notre présente évaluation. L'analyse *post hoc* avait pour objectif d'évaluer l'EVr sur les taux d'hospitalisations et de mortalité décrits dans l'essai clinique DANFLU1 ;

- la méta-analyse réalisée par Lee *et al.* en 2021 et mise à jour en 2023. Cette méta-analyse a pour but de comparer les vaccins trivalents HD aux vaccins trivalents SD en matière d'efficacité (90), chez les personnes âgées de 65 ans et plus. La recherche documentaire s'arrêtait en mars 2020 et incluait uniquement des études de cohortes rétrospectives publiées entre 2015 et 2020. Cette méta-analyse a été mise à jour en août 2023 (91) par l'ajout de six nouvelles études (dont des essais cliniques) publiées jusqu'en avril 2023 et incluait des analyses en sous-groupes par types d'études, catégories d'âge, souches circulantes et saisons avec (ou non) une correspondance entre le vaccin et les souches circulantes ;
- l'étude de cohorte rétrospective de Paudel *et al.*, évaluant l'efficacité vaccinale relative des vaccins haute dose *versus* dose standard à partir de données administratives sur quatre saisons grippales (2011-2012, 2012-2013, 2013-2014 et 2014-2015) aux États-Unis (92) ;
- la méta-analyse de Skaarup *et al.* (93) : cette méta-analyse a évalué l'efficacité vaccinale relative des vaccins HD vs SD (quadrivalents et trivalents) sur la réduction des hospitalisations pour cause de grippe et de pneumonie, des hospitalisations toutes causes confondues, ainsi que des décès toutes causes confondues, chez les adultes âgés de 65 ans, sur la base de cinq études cliniques contrôlées randomisées publiées entre 2015 et 2023 (dont l'étude FIM 12 et l'essai pragmatique de Gravenstein) ayant inclus plus de 105 685 sujets âgés de 65 ans et plus ;
- l'étude de cohorte rétrospective de Young-Xu *et al.* (94), qui compare les risques de décès pour cause cardiorespiratoire et décès associés à la grippe ou pneumonie après l'administration de vaccins HD ou SD. La population de cette étude inclut uniquement les bénéficiaires du système de santé des anciens combattants aux États-Unis âgés de 65 ans et plus ;
- l'étude de cohorte rétrospective de Yaron *et al.* (95), évaluant l'efficacité relative des vaccins HD *versus* SD sur le taux d'hospitalisations liées à la grippe (diagnostics primaire et secondaire) et évaluant le nombre de sujets nécessaires à vacciner (NNV) pour éviter une hospitalisation. Cette étude s'étend sur deux saisons grippales (2022-2023 et 2023-2024) et inclut plus de 700 000 adhérents du *Clalit Health System* en Israël, âgés de 65 ans et plus.

3.3.2.1. Efficacité relative sur la réduction du nombre de décès : toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée

L'efficacité vaccinale relative des vaccins haute dose comparée aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre de décès (toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée) a été évaluée sur quatre publications : la méta-analyse de Skaarup *et al.*, l'essai clinique DANFLU1, l'analyse *post hoc* (Johansen *et al.*) et l'étude de cohorte rétrospective de Young *et al.* 2020.

Dans la méta-analyse de Skaarup *et al.* (93), l'EVr estimée à partir des 5 essais cliniques inclus dans l'étude sur la réduction du nombre de **décès toutes causes** est non significative : **2 % [- 2 ; 5]**. L'EVr a été également estimée chez les 80 ans et plus. Elle était non significative également : - 14 % [- 48 ; 13].

L'estimation de l'EVr des vaccins quadrivalents HD (QIV-HD) *versus* le vaccin SD (QIV-SD) sur la réduction du nombre de **décès toutes causes**, et issue de l'essai clinique DANFLU1, est de **49 % [11 ; 71]**, 21 décès (correspondant à 0,3 % de l'effectif total du groupe HD) ont été notifiés dans le groupe QIV-HD contre 41 décès (correspondant à 0,7 % de l'effectif total du groupe SD) dans le groupe QIV-SD (88).

Dans leur analyse *post hoc*, Johansen *et al.* présentent les réductions du taux d'incidence (IRR) sur les **décès toutes causes, IRR (IC à 95 %) : 0,32 [0,24 ; 0,41] (89)**.

L'étude rétrospective de cohorte de Young-Xu *et al.* présente les résultats d'estimations de l'EVr sur la réduction du nombre de décès associés à la grippe ou la pneumonie et sur la réduction du nombre de décès pour cause cardiorespiratoire, indépendantes et/ou groupées, sur plusieurs saisons grippales (2012-2013, 2013-2014 et 2014-2015) et à 3 périodes différentes au cours d'une même saison grippale (période précoce, épidémique et tardive). Concernant les **décès associés à la grippe ou à la pneumonie**, toutes saisons confondues, les EVrs varient de **- 4 % [- 98 ; 89]** (n = 120 décès, période tardive) à **36 % [10 ; 62]** (n = 356 décès, période d'épidémie grippale). Concernant les **décès pour cause cardiorespiratoire**, toutes saisons confondues, les EVrs varient de **1 % [- 12 ; 15]** (n = 2 953 décès, période tardive) à **25 % [12 ; 38]** (n = 6 886 décès, période d'épidémie grippale) (94).

3.3.2.2. Efficacité relative sur la réduction du nombre d'hospitalisations : toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée

L'efficacité vaccinale relative des vaccins haute dose comparativement aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre d'hospitalisations (toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée) a été évaluée sur neuf publications : les méta-analyses de Lee *et al.* (90) et Skaarup *et al.* (93), la revue systématique de l'ECDC (87), les études de Bricout *et al.* (85), Doyle *et al.* (86), l'essai clinique DANFLU1 (88), l'analyse *post hoc* de Johansen *et al.* (89), Paudel *et al.* (92) et Yaron *et al.* (95).

Dans la méta-analyse de Lee *et al.* (90), les estimations de l'EVr étaient les suivantes :

- **4 % [- 0,1 ; 9] : hospitalisations/passages aux urgences pour pneumonie ;**
- **8 % [5 ; 11] : hospitalisations toutes causes ;**
- **10 % [7 ; 14] : hospitalisations/passages aux urgences pour grippe (non confirmée en laboratoire) ;**
- **11 % [7 ; 15] : hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire) ;**
- **13 % [10 ; 15] : hospitalisations pour cause cardiovasculaire ;**
- **14 % [7 ; 21] : hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire) ou pneumonie ;**
- **15 % [8 ; 20] : hospitalisations pour cause respiratoire ;**
- **17 % [14 ; 19] : hospitalisations pour cause cardiorespiratoire ;**
- **28 % [12 ; 40] : hospitalisations pour pneumonie.**

Les auteurs rapportent également des estimations de l'EVr sur la réduction du nombre d'hospitalisations pour cause de grippe par groupe d'âge. L'EVr a été estimée à 9 % [1 ; 15] ; 8 % [1 ; 15] ; 12 % [7 ; 17] ; 16 % [10 ; 22], chez respectivement les 65-74 ans, 75-84 ans, 75 ans et plus et 85 ans et plus. Aucune différence significative entre ces estimations n'a été rapportée. La même analyse a été effectuée sur le critère hospitalisations/passages aux urgences pour grippe et présentait des résultats similaires. À noter cependant que l'EVr contre la réduction du nombre

d'hospitalisations/passages aux urgences pour grippe chez les 65-74 ans n'était pas significative : 5 % [- 2 ; 10].

Dans la méta-analyse de Skaarup *et al.* (93), les estimations de l'EVr sur la réduction des **hospitalisations pour pneumonie ou grippe** et sur les **hospitalisations toutes causes chez les 65 ans et plus** étaient respectivement de **23 % [12 ; 33]** et **7 % [4 ; 10]**. Les EVrs pour ces deux critères de jugement ont été estimées chez les 80 ans et plus. Elles étaient non significatives : 15 % [- 34 ; 46] pour les hospitalisations pour pneumonie ou grippe et 2 % [- 11 ; 14] pour les hospitalisations toutes causes. À titre indicatif, les **tailles d'effet absolu** ont été calculées pour chacune des études incluses dans la méta-analyse et à partir des données retrouvées dans l'article (Figure 1). **Elles varient entre - 0,3 % (DiazGranados *et al.* 2015) et + 0,5 % (Vardeny *et al.* 2021) pour les hospitalisations pour pneumonie ou grippe. Cela signifie qu'au maximum 3 hospitalisations sont évitées pour 1 000 personnes vaccinées.**

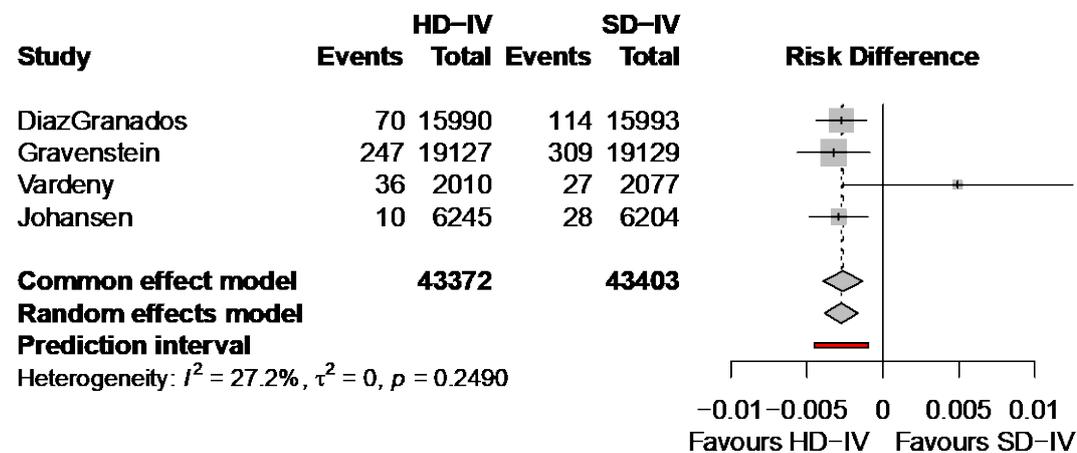


Figure 1. Mesures d'effets absolus (*risk difference*) pour les études de la méta-analyse de Skaarup *et al.*

La mise à jour de la revue systématique effectuée par l'ECDC⁵ (87) rapporte une estimation non significative de l'EVr (toutes souches confondues) sur la réduction des **hospitalisations pour grippe biologiquement confirmée**. Cette estimation est issue de l'étude observationnelle de Doyle *et al.*

L'estimation de l'EVr sur la réduction des **hospitalisations pour grippe biologiquement confirmée** de l'étude de Doyle *et al.* (86) est de **27 % [- 1 ; 48]**, n = 59 dans le groupe SD et n = 79 dans le groupe HD. Dans leur étude, les auteurs détaillent les estimations de l'EVr par type de virus grippal (tous virus A/B, AH1N1 pdm09, AH3N2, et B/Yamagata), par saison (2015-2016 et 2016-2017) et groupes d'âge (65-74 ans et plus de 75 ans). **Toutes les estimations sont non significatives.**

⁵ <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Systematic-review-update-enhanced-seasonal%20flu-vaccines.pdf>

Tableau 4. Efficacité vaccinale absolue et relative sur la réduction des hospitalisations pour grippe biologiquement confirmée chez les adultes de 65 ans et plus, étude HAIVEN, 2015-2026 et 2016-2017 d'après Doyle *et al.* 2021 (86)

	N	Influenza-Positive Cases/Total (%)			Adjusted VE (95% CI) ^a			Relative VE ^b
		Unvaccinated	SD-IV	HD-IV	Any Vaccine	SD-IV	HD-IV	(95% CI)
Influenza type/Subtype								
All influenza A/B	1487	92/380 (24)	87/485 (18)	98/622 (16)	21 (-15, 46)	6 (-42, 38)	32 (-3, 54)	27 (-1, 48)
Influenza A(H1N1)pdm09	1268	23/311 (7)	19/416 (4)	15/539 (3)	30 (-54, 68)	23 (-84, 68)	36 (-54, 74)	17 (-75, 61)
Influenza A(H3N2)	1300	46/334 (14)	45/443 (10)	59/683 (9)	8 (-54, 45)	-6 (-86, 40)	18 (-42, 52)	23 (-19, 50)
Influenza B/ramagata	1264	20/308 (8)	17/415 (4)	17/541 (3)	50 (-1, 75)	31 (-50, 62)	62 (18, 83)	44 (-13, 73)
Season								
2015-2016	500	28/132 (21)	28/197 (14)	19/171 (11)	36 (-31, 68)	26 (-58, 65)	44 (-23, 75)	24 (-46, 61)
2016-2017	987	64/248 (26)	59/288 (20)	79/451 (18)	19 (-27, 48)	3 (-58, 41)	29 (-15, 56)	27 (-8, 50)
Age group								
65-74 y	792	56/241 (23)	42/259 (16)	43/292 (15)	14 (-41, 48)	0 (-73, 43)	25 (-30, 57)	25 (-22, 54)
≥75 y	695	36/139 (26)	45/228 (20)	55/330 (17)	22 (-21, 62)	18 (-54, 58)	40 (-10, 67)	27 (-15, 54)

Abbreviations: CI, confidence interval; HAIVEN, Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network; HD-IV, high-dose inactivated influenza vaccine; SD-IV, standard-dose inactivated influenza vaccine; VE, vaccine effectiveness.

^aAdjusted for site, season, age, prior season influenza vaccination, Charlson comorbidity index. Models stratified by season do not adjust for season. Models stratified by age group do not adjust for age.

^bRelative VE of HD-IV compared to SD-IV was calculated by comparing odds of influenza among patients who received HD-IV versus those who received SD-IV in a model using the whole study sample (including unvaccinated participants).

Les estimations sont également présentées par souche (A ou B) par l'ECDC, elles sont toutes non significatives (Tableau 5). L'ECDC confirme ses précédentes conclusions de 2020, à savoir que, **quand l'analyse se restreint aux études avec grippe confirmée biologiquement** pour les vaccins à haute dose (trivalents ou quadrivalents), le niveau de preuve est jugé faible pour les hospitalisations liées à la grippe (n = 1 étude observationnelle).

Tableau 5. Efficacité vaccinale relative des vaccins HD *versus* vaccins SD sur la réduction des hospitalisations pour grippe biologiquement confirmée. Revue systématique de l'ECDC (87)

Study	Study design	rVE	95% CI	Season
Influenza-related hospitalisation (lab-confirmed)				
All strains	NRSI	27%	-1 to 48%	2015-2017
Doyle 2020	NRSI	24%	-46 to 61%	2015-2016
Doyle 2020	NRSI	27%	-8 to 50%	2016-2017
A				
Doyle 2020	NRSI	22%	-15 to 46%	2015-2017
B				
Doyle 2020	NRSI	44%	-13 to 73%	2015-2017

L'étude de Bricout *et al.* (85) présente les estimations de l'EVr sur la réduction du nombre d'hospitalisations pour grippe (cas non biologiquement confirmés), pour grippe ou pneumonie, pour pneumonie, pour cause respiratoire, pour cause cardiovasculaire et pour cause cardiorespiratoire. Au total, 405 385 sujets ont reçu le vaccin HD et ont été appariés à 1 621 540 sujets ayant reçu le vaccin SD (ratio 1 :4). L'EVr a été évaluée à **23 % [8 ; 36] sur la réduction du nombre d'hospitalisations pour grippe** (taux d'hospitalisations de 69,5/100 000 personnes-années pour HD *versus* 90,5/100 000 personnes-années pour SD). Les EVrs étaient non significatives pour tous les autres paramètres investigués.

Dans l'essai clinique DANFLU1 (88), 5 critères d'hospitalisations ont été évalués : hospitalisations pour grippe (non confirmée) ou pneumonie, hospitalisations pour cause respiratoire, hospitalisations pour cause cardiorespiratoire, hospitalisations pour cause cardiovasculaire et hospitalisations toutes causes. Les estimations de l'EVR étaient les suivantes :

- **64 % [24 ; 85] hospitalisations pour grippe/pneumonie**, 10 hospitalisations (0,2 %) ont été notifiées dans le groupe QIV-HD contre 28 hospitalisations (0,4 %) dans le groupe QIV-SD ;
- **40 % [- 2 ; 65] hospitalisations pour cause respiratoire**, 24 hospitalisations (0,4 %) ont été notifiées dans le groupe QIV-HD contre 40 hospitalisations (0,6 %) dans le groupe QIV-SD ;
- **12 % [- 15 ; 33] hospitalisations pour cause cardiorespiratoire**, 103 hospitalisations (1,6 %) ont été notifiées dans le groupe QIV-HD contre 117 hospitalisations (1,9 %) dans le groupe QIV-SD ;
- **7 % [- 5 ; 18] hospitalisations pour toutes causes**, 513 hospitalisations (8,2 %) ont été notifiées dans le groupe QIV-HD contre 550 hospitalisations (8,8 %) dans le groupe QIV-SD ;
- **- 1 % [- 39 ; 27] hospitalisations pour cause cardiovasculaire**, 82 hospitalisations (1,3 %) ont été notifiées dans le groupe QIV-HD contre 81 hospitalisations (1,3 %) dans le groupe QIV-SD.

À titre indicatif, la taille d'effet absolu a été calculée à partir des données retrouvées dans l'article. Elle est de - 0,3 % pour les hospitalisations pour grippe/pneumonie. Cela signifie qu'au maximum **trois hospitalisations sont évitées pour 1 000 personnes vaccinées**.

Dans leur analyse *post hoc*, Johansen *et al.* (89) présentent les réductions du taux d'incidence (IRR) (QIV-HD *versus* QIV-SD) sur les 5 critères énoncés ci-dessus. **Concernant les hospitalisations pour grippe ou pneumonie et hospitalisations toutes causes, les réductions du taux d'incidence étaient respectivement de IRR (IC 95 %) : 0,30 [0,14 ; 0,64] ($p = 0,002$) et IRR (IC 95 %) : 0,87 [0,76 ; 0,99 (= 0,032)]**. Les résultats étaient non significatifs pour les hospitalisations pour cause respiratoire (IRR (IC 95 %) : 0,63 [0,37 ; 1,09]), hospitalisations pour cause cardiorespiratoire (IRR (IC 95 %) : 0,79 [0,59 ; 1,06]), hospitalisations pour cause cardiovasculaire (IRR (IC 95 %) : 0,88 [0,63 ; 1,22]). Concernant les hospitalisations pour grippe ou pneumonie et hospitalisations toutes causes, les réductions du taux d'incidence étaient respectivement de IRR (IC 95 %) : 0,30 [0,14 ; 0,64] et IRR (IC 95 %) : 0,87 [0,76 ; 0,99]. Une analyse en sous-groupes (âge, sexe, maladies chroniques) a été réalisée sur la réduction des hospitalisations toutes causes. Sur les 8 critères investigués, un seul présente une réduction du taux d'incidence significative pour le groupe des patients non atteints de maladie chronique d'origine cardiovasculaire et vaccinés par QIV-HD (IRR (IC 95 %) : 0,79 [0,67 ; 0,92]).

Dans l'étude de Paudel *et al.* (92), le critère de jugement principal était les hospitalisations pour grippe (sans confirmation biologique) ou les cas de grippe vus en ambulatoire dont le diagnostic était confirmé par un test rapide ou culture. Les critères de jugement exploratoires étaient les hospitalisations pour pneumonie ou grippe et les hospitalisations pour cause cardiopulmonaire. Les résultats des estimations de la EVr sont présentés pour les quatre saisons grippales et par période (saison grippale complète ou période épidémique). **Dépendant de la saison et période grippale considérée, l'EVR pour les hospitalisations dues à la grippe (sans confirmation biologique) ou les cas de grippe vus en ambulatoire dont le diagnostic était confirmé par un test rapide ou culture varie de - 9 % [- 24 ; 4] à 17 % [14 ; 20]**. L'EVR pour les hospitalisations pour pneumonie ou grippe varie de - 2 % [- 5 ; 1] à 10 % [7 ; 14] ; celle pour les hospitalisations pour cause cardiopulmonaire varie de - 2 % [- 3 ; 0] à 3 % [1 ; 5].

L'étude de Yaron *et al.* (95) avait pour objectif d'estimer l'efficacité vaccinale relative et le nombre de sujets nécessaires à vacciner (NNV) pour éviter une hospitalisation (due à la grippe) parmi les personnes vaccinées avec le vaccin HD et celles vaccinées avec le vaccin SD. Le nombre d'hospitalisations dues à la grippe parmi les 409 875 personnes vaccinées avec SD pendant la saison grippale 2022-2023 était de 669, avec un taux d'évènement de 0,16 % (IC 95 % : 0,15-0,18), et de 706 cas parmi les **385 062 personnes vaccinées avec un vaccin SD** au cours de la saison grippale 2023-2024, avec un taux d'évènement de 0,18 % (IC à 95 % : 0,17-0,20). Concernant le **vaccin HD, 8 728 personnes** ont reçu le vaccin et 18 (0,2 %) ont présenté l'évènement durant la saison 2022-2023 ; pour la saison 2023-2024, 8 063 ont reçu le vaccin et 27 (0,3 %) ont présenté l'évènement. L'EVr des vaccins HD *versus* les vaccins SD sur la réduction des **hospitalisations pour grippe** (diagnostics primaire et secondaire, non systématiquement confirmés) était non significative, estimée à **27 % [- 12 ; 61] pour la saison grippale 2022-2023**, à **7 % [- 36 ; 42] pour la saison grippale 2023-2024**. En combinant les deux saisons grippales, l'estimation de l'EVr était également non significative : à **17 % [- 14 ; 41]**. Les nombres de sujets nécessaires à vacciner avec le vaccin HD comparé au vaccin SD pour éviter une hospitalisation due à la grippe, en prenant en compte les estimations de l'EVr, étaient de 2 262 (IC 95 % : 1 102 ; ∞) pour la saison grippale 2022-2023 et de 7 662 (IC 95 % : 1 293 ; ∞) pour la saison grippale 2023-2024.

3.3.2.3. Efficacité relative sur la réduction du nombre de passages aux urgences pour syndrome grippal ou grippe sans hospitalisation

L'efficacité vaccinale relative des vaccins haute dose comparativement aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre de passages aux urgences pour syndrome grippal ou grippe sans hospitalisation a été évaluée sur une publication uniquement : la méta-analyse actualisée de Lee *et al.*, 2023 (91). Dans cette étude, les hospitalisations et passages aux urgences étaient groupés dans un même critère et comprenaient : les **hospitalisations/passages aux urgences pour pneumonie ou grippe** sans que celles-ci ne soient systématiquement confirmées biologiquement. L'EVr a été estimée à **10 % [7 ; 14]**.

3.3.2.4. Efficacité relative sur la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire

L'efficacité vaccinale relative des vaccins haute dose comparativement aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire a été évaluée sur trois publications : Lee *et al.*, la revue systématique de l'ECDC et Paudel *et al.*

Dans la méta-analyse de Lee *et al.* (90), l'efficacité relative a été évaluée sur les **cas de grippe probables et confirmés en laboratoire**. Fondée sur 11 études, la EVr était de **14 % [4 ; 23]** toutes saisons grippales confondues (n = 12). Lorsque l'EVr était estimée en ne prenant en compte que les essais contrôlés randomisés (n = 3), son estimation était de 24 % [10 ; 36]. Lorsqu'uniquement les études observationnelles étaient prises en compte, l'estimation de l'EVr était de 11 % [- 0,1 ; 21]. Pour les saisons grippales où la souche A/H3N2 prédominait, l'EVr a été estimée à 16 % [2 ; 28] et pour les saisons grippales où A/H1N1 prédominait, à 8 % [- 4 ; 18]. En groupant toutes les saisons grippales où le vaccin concordait avec les souches circulantes (n = 4), l'EVr était de 20 % [- 11 ; 43]. L'estimation de l'EVr était de 14 % [0 ; 25] en groupant toutes les saisons grippales où le vaccin ne concordait pas avec les souches circulantes (n = 8). Dans les analyses en sous-groupes (sur l'ensemble des saisons), par classe d'âge (65-74 ans, 75-84 ans et 75 ans et plus), l'EVr variait de 21 % [12 ; 29] à 25 % [12 ; 36].

La mise à jour de la revue systématique de l'ECDC (87) a identifié une étude observationnelle de 2020 (Balasubramani *et al.*) rapportant les estimations de l'EVr pour les gripes de type A sur quatre saisons

grippales. Parmi les 3 891 sujets inclus, 78 % étaient vaccinés (n = 2 993) : 1 573 (53 %) avec le vaccin HD et 1 420 avec le vaccin SD. Aucune des EVrs n'était significative et elles variaient de - 9 % [- 158 ; 54] à 19 % [- 27 ; 48] selon le critère de jugement (Tableau 6). Les auteurs retrouvent une **rEV de 18 % en poolant toutes les saisons (27 % pour la souche H3N2)**. L'essai clinique de DiazGranados *et al.* était précédemment inclus dans la revue systématique de 2020. L'estimation de l'EVr dans cet essai clinique était de **24 % [10 ; 36]**. La revue systématique de l'ECDC présente les résultats en matière d'effets absolus (Tableau 7). **La différence absolue du risque de survenue des cas de grippe entre les vaccins HD et les vaccins SD est estimée à 0,5 %, ce qui veut dire qu'il y a 5 cas de grippe évités pour 1 000 personnes vaccinées.** Dans sa mise à jour, l'ECDC confirme donc ses précédentes conclusions de 2020, à savoir que le vaccin à haute dose (trivalent ou quadrivalent) réduit le nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire avec un niveau de preuve modéré.

Tableau 6. Efficacité vaccinale relative des vaccins HD versus vaccins SD sur la réduction du nombre de cas de grippe confirmée en laboratoire. Revue systématique de l'ECDC (87)

Study	Study design	rVE	95% CI	Season
Laboratory-confirmed influenza				
All strains				
Diaz-Granados 2014	RCT	24.2%	9.7 to 36.5%	2011–2013
A				
Balasubramani 2020	NRSI	10%	-15 to 30%	2015–2019
Balasubramani 2020	NRSI	-9%	-158 to 54%	2015–2016
Balasubramani 2020	NRSI	2%	-69 to 43%	2016–2017
Balasubramani 2020	NRSI	6%	-55 to 43%	2017–2018
Balasubramani 2020	NRSI	19%	-27 to 48%	2018–2019

Tableau 7. Effet relatif (EVr) et absolu sur la survenue des cas de grippe confirmée en laboratoire. Revue systématique de l'ECDC (87)

Outcome Number of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	Assessment
		With standard influenza vaccine	High-dose influenza vaccine	Difference		
Laboratory-confirmed influenza (lab confirmed) assessed with PCR Number of participants: 31 989 (one RCT)	rVE 24 (11 to 36)	1.9%	1.4% (1.2 to 1.7)	0.5% fewer (0.7 fewer to 0.2 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	High-dose influenza vaccines probably slightly reduce laboratory-confirmed influenza infection in adults.

Dans l'étude de Paudel *et al.* (92), au cours des saisons 2011-2012 à 2014-2015, entre 1,6 et 4 millions de personnes ont satisfait aux critères d'inclusion et ont été vaccinées soit avec un vaccin HD, soit un vaccin SD (appariement 1 :1). **Les cas de grippe biologiquement confirmés (sans hospitalisation) sont regroupés avec les cas hospitalisés pour grippe (sans confirmation biologique) et l'EVr associée variait de - 9 % [- 24 ; 4] à 17 % [14 ; 20], dépendant de la saison et de la période**

grippale considérée. Celle-ci était positive pendant 3 saisons sur 4 pour une cohorte et pendant 2 saisons sur 4 pour une deuxième cohorte.

3.3.2.5. Efficacité relative sur la réduction du nombre de syndromes grippaux ou cas de grippe non confirmés ou consultations pour syndrome grippal

L'efficacité vaccinale relative des vaccins haute dose comparativement aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre de cas de grippe non confirmés en laboratoire ou consultations pour syndrome grippal a été évaluée sur une publication uniquement : Lee *et al.* (90). Comme énoncé précédemment, dans la méta-analyse de Lee *et al.*, les cas de grippe probables ont été inclus aux cas de grippe confirmés en laboratoire. Les résultats sont présentés au paragraphe 3.3.2.4.

3.3.2.6. Efficacité relative sur la réduction du taux de déclin fonctionnel

Aucune étude rapportant ce critère de jugement n'a été identifiée. Dans sa précédente recommandation, la HAS avait présenté les résultats de l'étude de Gravenstein *et al.* (74) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'une vaccination contre la grippe du vaccin trivalent haute dose (Fluzone TIV-HD) sur le taux de déclin fonctionnel, comparativement au vaccin grippal trivalent dose standard (Fluzone TIV-SD) chez des résidents de long séjour de maisons de retraite aux États-Unis. Les conclusions étaient les suivantes : aucune différence statistiquement significative sur la proportion de sujets avec un déclin fonctionnel d'au moins 4 points sur l'échelle d'autonomie de Katz n'a été observée.

3.3.2.7. Synthèse des estimations de l'efficacité vaccinale relative des vaccins à haute dose *versus* dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur les trois premiers critères de jugement hiérarchisés

Le Tableau 8 ci-dessous présente une synthèse des estimations de l'efficacité relative des vaccins à haute dose *versus* dose standard (trivalents ou quadrivalents) issues de la recherche bibliographique de la HAS et des données déposées par le laboratoire, pour les 3 premiers critères de jugement hiérarchisés :

- réduction du nombre de décès (toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée) ;
- réduction du nombre d'hospitalisations (toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée) ;
- réduction du nombre de passages aux urgences pour syndrome grippal ou grippe sans hospitalisation.

Tableau 8. Résumé des estimations de l'efficacité vaccinale relative des vaccins à haute dose *versus* dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre de décès, d'hospitalisations et de passages aux urgences

Publication	Type d'étude	Efficacité vaccinale relative – Réduction du nombre de décès [IC à 95 %]	Efficacité vaccinale relative – Réduction du nombre d'hospitalisations [IC à 95 %]	Efficacité vaccinale relative – Réduction du nombre de passages aux urgences [IC à 95 %]
Bricout et al., 2024 (85)	Étude de cohorte rétrospective	Pas d'estimation	23 % [8 ; 36] hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire) Non significative 0,1 % [- 6 ; 6] hospitalisations pour grippe/pneumonie - 2 % [- 8 ; 3] hospitalisations pour cause respiratoire - 2 % [- 5 ; 1] hospitalisations pour cause cardiorespiratoire - 3 % [- 6 ; - 0,2] hospitalisations pour cause cardiovasculaire - 3 % [- 9 ; 3] hospitalisations pour pneumonie	Pas d'estimation
Doyle et al., 2021 (86)	Étude cas-témoins (<i>test-negative design</i>)	Pas d'estimation	Hospitalisations pour grippe confirmée en laboratoire Non significative EVr = 27 % [- 1 ; 48]	Pas d'estimation
ECDC, 2024 (87)	Revue systématique	Pas d'estimation	cf. Doyle et al., 2021	Pas d'estimation
Johansen et al., 2023 (88) (DANFLU1)	Essai randomisé pragmatique	49 % [11 ; 71] (décès toutes causes)	64 % [24 ; 85] hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire)/pneumonie Non significative 40 % [- 2 ; 65] hospitalisations pour cause respiratoire 12 % [- 15 ; 33] hospitalisations pour cause cardiorespiratoire 7 % [- 5 ; 18] hospitalisations pour toutes causes	Pas d'estimation

Publication	Type d'étude	Efficacité vaccinale relative – Réduction du nombre de décès [IC à 95 %]	Efficacité vaccinale relative – Réduction du nombre d'hospitalisations [IC à 95 %]	Efficacité vaccinale relative – Réduction du nombre de passages aux urgences [IC à 95 %]
			- 1 % [- 39 ; 27] hospitalisations pour cause cardiovasculaire	
Lee et al., 2021 (90)	Méta-analyse	Pas d'estimation	<p>8 % [5 ; 11] hospitalisations toutes causes</p> <p>10 % [7 ; 14] hospitalisations/passages aux urgences pour grippe (non confirmée en laboratoire)</p> <p>11 % [7 ; 15] hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire)</p> <p>13 % [10 ; 15] hospitalisations pour cause cardiovasculaire</p> <p>14 % [7 ; 21] hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire) ou pneumonie</p> <p>15 % [8 ; 20] hospitalisations pour cause respiratoire</p> <p>17 % [14 ; 19] hospitalisations pour cause cardiorespiratoire</p> <p>28 % [12 ; 40] hospitalisations pour pneumonie</p> <p>Non significative</p> <p>4 % [- 0,1 ; 9] hospitalisations/passages aux urgences pour pneumonie</p>	10 % [7 ; 14] (critère combinant hospitalisation et passage aux urgences pour pneumonie ou grippe (non confirmée en laboratoire))
Paudel et al., 2020 (92)	Étude de cohorte rétrospective	Pas d'estimation	- 9 % [- 24 ; 4] à 17 % [14 ; 20] hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire) ou consultation en ambulatoire (dépendant de la saison et de la période grippale considérée)	Pas d'estimation
Skaarup et al., 2024 (93)	Méta-analyse	Non significative 2 % [- 2 ; 5] (décès toutes causes)	23 % [12 ; 33] hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire)/pneumonie	Pas d'estimation

Publication	Type d'étude	Efficacité vaccinale relative – Réduction du nombre de décès [IC à 95 %]	Efficacité vaccinale relative – Réduction du nombre d'hospitalisations [IC à 95 %]	Efficacité vaccinale relative – Réduction du nombre de passages aux urgences [IC à 95 %]
			7 % [4 ; 10] hospitalisations toutes causes	
Young-Xu et al., 2020 (94)	Étude de cohorte rétrospective	- 4 % [- 98 ; 89] à 36 % [10 ; 62] décès associés à la grippe/pneumonie (dépendant de la période grippale considérée) 1 % [- 12 ; 15] à 25 % [12 ; 38] décès associés à une maladie cardiorespiratoire (dépendant de la période grippale considérée)	Pas d'estimation	Pas d'estimation
Yaron et al., 2025 (95)	Étude de cohorte rétrospective	Pas d'estimation	Non significative 17 % [- 14 ; 41] hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire) 27 % [- 12 ; 61] hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire) (saison grippale 2022-2023) 7 % [- 36 ; 42] hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire) (saison grippale 2023-2024)	Pas d'estimation

L'efficacité vaccinale relative des vaccins haute dose comparativement aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) a été évaluée sur neuf publications incluant également les données déposées par le laboratoire. Les estimations de cette efficacité vaccinale relative, chez les personnes de 65 ans et plus et sur les six critères de jugement hiérarchisés, présentent des résultats très hétérogènes au regard de leur significativité statistique et de leur amplitude mais qui vont majoritairement dans le sens d'une amélioration de l'efficacité du vaccin HD vs le vaccin à dose standard. Il est à noter que des études avec les plus forts niveaux de preuves (études randomisées) montrent des effets significatifs sur différents critères.

Sur le premier critère de jugement, à savoir la réduction du nombre de décès :

- **l'efficacité vaccinale relative sur les décès toutes causes a été rapportée dans deux publications, sur les deux estimations une seule était significative et était de 49 % [11 ; 71]** (essai clinique DANFLU1), une différence non significative était rapportée dans la méta-analyse de Skaarup *et al.* (2 % [- 2 ; 5]) ;
- l'EVR sur la réduction des décès liés à la grippe ou aux pneumonies variait de - 4 % [- 98 ; 89] à 36 % [10 ; 62] et, sur la réduction des décès associés à une maladie cardiorespiratoire, de 1 % [- 12 ; 15] à 25 % [12 ; 38]. Ces estimations sont issues d'une seule étude : Young-Xu *et al.* ;
- il n'a pas été retrouvé d'estimation de l'efficacité vaccinale relative pour les décès uniquement liés à la grippe (confirmée en laboratoire ou pas).

Sur le deuxième critère de jugement, à savoir la réduction du nombre d'hospitalisations, sept études dont deux méta-analyses ont évalué l'EVR sur le nombre d'hospitalisations associées à la grippe :

- **les deux méta-analyses**, dont une qui ne prend en compte que les essais randomisés (Skaarup *et al.*), montrent une meilleure protection des vaccins HD. Pour **Skaarup *et al.***, la réduction des **hospitalisations pour pneumonie ou grippe** et des **hospitalisations toutes causes chez les ≥ 65 ans** était respectivement de **23 % [12 ; 33]** et **7 % [4 ; 10]**. **Lee *et al.* rapportent une efficacité supérieure du vaccin HD entre 11 % [7 ; 15] et 28 % [12 ; 40] selon le critère ;**
- **une étude (Bricout *et al.*) rapporte une efficacité supérieure du vaccin HD de 23 % [8 ; 36] ;**
- **une autre étude (Johansen *et al.*) rapporte une EVr de 64 % [24 ; 85] sur les hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire)/pneumonie ;**
- deux études (Doyle *et al.*, repris dans la revue systématique de l'ECDC, et Yaron *et al.*) rapportent des résultats non significatifs ;
- une dernière étude (Paudel *et al.*) rapporte des résultats qui varient en fonction de la saison et période grippale considérée, l'EVR variant de - 9 % [- 24 ; 4] à 17 % [14 ; 20].

Concernant les autres motifs d'hospitalisation, l'estimation de l'efficacité vaccinale relative variait de 64 % [24 ; 85] (essai clinique DANFLU1) à 2 % [0,6 ; 4] (Paudel *et al.*), lorsque l'effet avait été démontré (statistiquement significatif).

Sur le quatrième critère de jugement, à savoir la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire, trois études rapportent des résultats d'estimation de l'efficacité vaccinale relative :

- la méta-analyse de Lee *et al.* estime cette **EVr à 14 % [4 ; 23] ;**

- la revue systématique de l'ECDC estime cette **EVr à 24 % [11 ; 36]**. À noter que la différence absolue du risque de survenue des cas de grippe entre les vaccins HD et les vaccins SD est estimée à 0,5 % ;
- la dernière étude, Paudel *et al.* présente une EVr variant de - 9 % [- 24 ; 4] à 17 % [14 ; 20], dépendant de la saison et de la période grippale considérée.

Sur le cinquième critère de jugement, à savoir le nombre de cas de grippe non confirmés en laboratoire ou consultations pour syndrome grippal, seule la méta-analyse de Lee *et al.* rapporte une estimation de l'EVr (14 % [4 ; 23]). Il faut cependant noter que, dans cette étude, les cas de grippe probables ont été groupés aux cas de grippe confirmés en laboratoire.

Sur le sixième critère de jugement, à savoir le taux de déclin fonctionnel, aucune étude rapportant une estimation de l'EVr n'a été identifiée. Dans sa précédente recommandation, la HAS avait identifié une étude dont l'objectif était d'estimer l'efficacité d'une vaccination contre la grippe du vaccin trivalent haute dose sur le taux de déclin fonctionnel, comparativement au vaccin grippal trivalent dose standard. Le résultat était non significatif.

Concernant les études présentées ci-dessus, il faut noter que seules la revue systématique de l'ECDC et l'étude de Yaron *et al.* ne présentent pas de liens d'intérêts. Les autres publications ont soit été financées par le laboratoire lui-même, soit les auteurs sont employés par le laboratoire, actionnaires ou faisant partie du conseil consultatif (*advisory board*) du laboratoire.

Concernant la spécificité des critères de jugement (décès, hospitalisation et infection), il faut préciser que la confirmation en laboratoire du diagnostic de grippe n'a été réalisée que dans les études de Doyle *et al.* et la revue systématique de l'ECDC.

De plus, différents points sont également à noter.

- Dans l'étude française (DRIVEN/QHD30) (Bricout *et al.*), les résultats indiquent la présence de facteurs de confusion résiduels dus au biais d'indication (HD priorisé pour les sujets présentant de multiples comorbidités).
- L'essai clinique DANFLU1 (QHD27) est un essai clinique pragmatique de faisabilité ayant recruté 12 000 participants au lieu des 40 000 participants initialement prévus. Il faut souligner l'absence d'hypothèses initiales sur l'efficacité vaccinale en matière clinique, donc l'absence de tout contrôle des faux positifs/négatifs sur ces critères, l'essai n'ayant qu'un objectif d'évaluation de la faisabilité de l'essai sur registre, de comparabilité de la population incluse à la population générale danoise (mais la première étant incluse dans la seconde), et de description des taux d'évènements. L'étude n'a pas été conçue, notamment en termes de puissance, pour évaluer les critères cliniques. Cet essai clinique évalue plusieurs critères sans contrôle de la multiplicité des analyses. De plus, les résultats rapportés ne concernent qu'une seule saison grippale. Les auteurs concluent que leurs estimations d'efficacité vaccinales relatives, qui comportent toutes de larges intervalles de confiance, sont à interpréter avec prudence et reflètent le fait que l'essai clinique DANFLU1 n'a pas la puissance statistique nécessaire pour évaluer des critères de jugement cliniques. Ces résultats doivent donc être réévalués par une étude suffisamment puissante. L'essai clinique DANFLU1 a été intégré à la méta-analyse de Skaarup *et al.* Dans cette méta-analyse, la qualité de DANFLU1 a été évaluée en utilisant les outils issus de la Cochrane. Cet essai a été classifié de faible qualité.
- La méta-analyse de Lee *et al.* rapporte des effets mesurés présentant une hétérogénéité élevée ($I^2 > 73\%$) pouvant impacter les estimations fournies. De nombreuses analyses en sous-groupes sont fournies mais sans test d'interaction.

- Dans l'étude de Paudel *et al.*, les auteurs rapportent que les critères de jugement investigués sont peu spécifiques et précisent que pour leur critère de jugement principal (cas de grippe biologiquement confirmés (sans hospitalisation) regroupés avec les cas hospitalisés pour grippe (sans confirmation biologique)), le nombre d'événements observés était faible malgré l'inclusion d'au moins 500 000 personnes par cohorte et par saison grippale. À noter que les critères de jugement : hospitalisations pour grippe/pneumonie et hospitalisations pour cause cardiopulmonaire sont des critères exploratoires de l'étude.
- La méta-analyse de Skaarup *et al.* regroupe au total 5 études dont 2 ont été jugées de bonne qualité (selon les critères d'évaluation de la Cochrane) et 3 (dont l'essai clinique DANFLU1) ont été jugées de faible qualité (risque élevé de biais). Les résultats des études de Gravensstein *et al.* et de l'essai clinique DANFLU1 sont considérés par les auteurs comme des valeurs aberrantes (*outliers*) notamment l'estimation de la EVr (issue de l'essai clinique DANFLU1) de 64 % [24 ; 85] (hospitalisations pour grippe/pneumonie) basée uniquement sur 38 événements (10 hospitalisations dans le groupe HD et 28 dans le groupe SD). On note dans cette méta-analyse une hétérogénéité significative d'effet entre les essais cliniques inclus.
- L'étude de Young-Xu *et al.* incluait les bénéficiaires du système de soins des militaires vétérans aux États-Unis. Les auteurs font remarquer que leur cohorte comporte majoritairement des militaires de sexe masculin et d'origine occidentale. Les résultats sont donc probablement non généralisables. Une deuxième analyse de la EVr sur les décès liés à la grippe et sur ceux liés à une cause cardiorespiratoire a été réalisée en excluant les bénéficiaires pour lesquels le risque de décès à 1 an est élevé. Cette exclusion a eu considérablement d'effet sur les estimations de l'EVr pour les deux causes de décès. Les EVrs qui en résultent sont plus proches de zéro.
- Dans l'étude de Yaron *et al.*, bien que la population d'étude soit limitée aux bénéficiaires du *Clalit Health System* en Israël, nous pouvons noter que pour chaque saison grippale et par vaccin (HD ou SD) plus de 8 000 participants ont été inclus, au moins 50 % des participants étaient âgés de 85 ans et plus, 87 % présentaient des comorbidités et plus de la moitié vivaient en maison de retraite. L'analyse a donc porté sur un échantillon de la population qui est pertinent dans le cadre de cette recommandation. Les limites de cette étude portent notamment sur sa nature observationnelle, rétrospective qui ne permet pas d'exclure des biais de confusion résiduels et d'éliminer un biais de sélection. L'approche méthodologique (*bootstrap repetitions*) utilisée dans cette étude renforce la qualité des résultats produits en augmentant la précision et la stabilité des estimations. De plus, l'étude de Yaron *et al.* et la revue systématique de l'ECDC présentent, en analyses principales, des résultats en matière de réduction du risque absolu (nombre de sujets nécessaire à vacciner (NNV) pour éviter une hospitalisation et différence absolue du risque de survenue des cas de grippe). Il est rappelé que parce qu'elles prennent en compte le risque de base sous-jacent de l'évènement d'intérêt, les estimations d'effet absolu sont moins vulnérables à une surinterprétation des effets que les estimations d'effet relatif (comme l'EVr) et permettent une évaluation plus appropriée de la pertinence clinique des effets.

En conclusion, les estimations du bénéfice additionnel des vaccins haute dose comparés aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) sont hétérogènes en matière de significativité. Néanmoins, les études vont majoritairement dans le sens d'un bénéfice additionnel, en particulier sur la réduction des hospitalisations. Cet effet, comme attendu, varie en fonction de différents facteurs, notamment la prise en compte exclusive ou non des

gripes confirmées en laboratoire, la saison grippale considérée et l'efficacité du vaccin selon ces saisons.

3.3.3. Impact sur l'efficacité vaccinale de l'administration itérative de vaccins hautement dosés

Excepté un avis de 2016 du Comité pour l'immunisation au Québec⁶ qui avait identifié la possibilité que la diminution de l'efficacité lors d'administration répétée du vaccin soit plus prononcée pour le vaccin HD que pour le vaccin SD, il n'a pas été retrouvé de nouvelle donnée sur l'impact d'administrations itératives du vaccin HD. L'ANSM a confirmé en date du 28 février ne pas disposer de données évoquant une diminution d'efficacité plus prononcée pour le vaccin HD par rapport au vaccin SD lors d'administrations itératives.

3.3.4. Nouvelles données de sécurité

Le profil de tolérance du vaccin trivalent HD est globalement comparable au profil de tolérance du vaccin quadrivalent HD. Le vaccin HD induit une réactogénicité accrue par rapport aux vaccins SD sans qu'une augmentation des effets indésirables graves n'ait été observée à ce jour. La revue de la littérature menée n'a pas mis en évidence de nouvelles données susceptibles de remettre en question le profil de tolérance du vaccin HD.

L'ANSM a confirmé qu'en date du 11 février 2025, aucun signal de sécurité n'a été détecté avec le vaccin HD.

3.3.5. Études en cours

Aucune étude en cours ou à venir n'a été mentionnée par le laboratoire lors du dépôt de son dossier en 2024 et du complément transmis en février 2025.

3.4. Résultats relatifs à Flud

3.4.1. Évaluations antérieures de la HAS (2021)

3.4.1.1. Recommandation vaccinale

Flud Tetra a été évalué par la HAS en 2021 (96). Dans le cadre de son évaluation, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- les caractéristiques du vaccin Flud Tetra qui contient 15 µg d'hémagglutinine de chacune des 4 souches de virus grippal et l'adjuvant MF59 qui est conçu pour augmenter et prolonger la durée de la réponse immunitaire ;
- l'immunogénicité non inférieure du vaccin Flud Tetra par rapport aux comparateurs trivalents adjuvés (aTIV) pour les 4 souches du virus grippal et supérieure pour la souche B alternative non comprise dans les vaccins comparateurs aTIV (étude V118_20) ;
- l'absence de démonstration de la supériorité en termes d'immunogénicité du vaccin aTIV Flud par rapport aux vaccins trivalents non adjuvés (TIV), avec toutefois des titres d'anticorps

⁶ [Comité sur l'immunisation du Québec \(2016\). Place du Fluzone HD dans le programme de vaccination contre la grippe au Québec](#)

plus élevés avec le vaccin aTIV en valeur absolue jusqu'à 12 mois après la vaccination (étude V70_27) ;

- l'absence de démonstration de l'efficacité du vaccin Fluad Tetra dans la prévention des cas de grippe (souches A et/ou B) confirmée par RT-PCR chez les adultes âgés de 65 ans et plus dans l'étude V118_18 qui s'explique, au moins en partie, par la faible correspondance entre les souches circulantes au cours de l'étude et les souches vaccinales (*mismatch*) ;
- l'efficacité du vaccin aTIV (Fluad) dans la prévention des cas de grippe constatée chez les sujets âgés de 65 ans et plus par plusieurs études observationnelles lors de différentes saisons grippales, malgré une hétérogénéité importante entre les études et un niveau de preuve considéré comme faible ;
- la revue de littérature récente conduite par l'ECDC qui conclut que si les données disponibles montrent que les vaccins antigrippaux adjuvantés avec MF59 sont généralement plus efficaces que l'absence de vaccination dans la prévention de la grippe saisonnière, leur efficacité par rapport aux vaccins standards et fortement dosés demeure incertaine et repose sur des données limitées ;
- l'absence d'impact de l'âge et de la présence ou non de comorbidités sur l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin Fluad Tetra (études V118_18, V70_27 et Boikos *et al.* 2021) ;
- l'ensemble des données de tolérance et de réactogénicité montrant que le vaccin Fluad Tetra est globalement bien toléré (études V118_18 et V118_20). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) étant des douleurs au site d'injection, de la fatigue et des céphalées. La plupart des événements indésirables induits ont été rapportés comme étant d'intensité légère ou modérée et se sont résolus dans les 3 jours suivant la vaccination ;
- le profil de tolérance du vaccin Fluad Tetra (aQIV) similaire à celui du vaccin Fluad (aTIV), malgré une fréquence légèrement supérieure pour le vaccin Fluad Tetra pour les événements indésirables locaux (étude V118_20) ;
- le profil de tolérance satisfaisant du vaccin trivalent adjuvanté Fluad mettant en évidence une réactogénicité augmentée par rapport aux vaccins non adjuvantés sans augmentation des événements indésirables ayant un caractère de gravité (étude V70_27) ;
- le profil similaire du vaccin aTIV par rapport au vaccin trivalent fortement dosé (HD-TIV) en termes de fréquence de survenue de la plupart des événements locaux et systémiques modérés à sévères (étude de Schmader *et al.* 2021) ;
- l'absence de nouveau signal de sécurité identifié avec le vaccin Fluad Tetra depuis sa commercialisation ;
- l'intégration du vaccin Fluad Tetra dans les stratégies vaccinales de plusieurs pays pour les prochaines campagnes contre la grippe saisonnière, certains pays recommandant son utilisation préférentielle par rapport aux vaccins standards (Australie, Royaume-Uni).

Au terme de son évaluation, la HAS a considéré en 2021 que « le vaccin Fluad Tetra p[ouvait] être utilisé, au même titre que les autres vaccins antigrippaux commercialisés en France, dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière dont l'objectif est de réduire les formes graves et les décès attribuables à la grippe ».

3.4.1.2. Avis d'efficience

La spécialité Fluad n'a pas fait l'objet d'une évaluation économique par la CEESP.

3.4.1.3. Avis de la commission de la transparence

La commission de la transparence a rendu un avis favorable au remboursement du vaccin Fluad Tetra dans la prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus le 1^{er} décembre 2021 (97).

Les conclusions de la commission de la transparence étaient les suivantes.

- La grippe est une maladie virale aiguë, très contagieuse. Des complications parfois graves surviennent plus volontiers chez les personnes fragilisées par des maladies sous-jacentes et/ou âgées de plus de 65 ans.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive.
- Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables de Fluad Tetra est important.
- Il existe des alternatives vaccinales pour la prévention de la grippe chez l'adulte, à savoir des vaccins quadrivalents à dose standard et à haute dose (Influvac Tetra, Vaxigriptetra et Efluelda).
- Fluad Tetra peut être utilisé selon son AMM (à partir de l'âge de 65 ans) et constitue dans cette population, au même titre que les autres vaccins quadrivalents à dose standard et à haute dose disponibles, un nouveau moyen de prévention de la grippe saisonnière dont l'objectif est de réduire les formes graves et les décès.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence (2,5 millions de personnes concernées chaque année) et du profil de gravité de la grippe qui peut entraîner des complications graves et des décès, en particulier chez les personnes fragilisées par des maladies sous-jacentes et/ou âgées de 65 ans et plus (près de 3 000 cas graves admis en service de réanimation pour la saison 2017-2018) ;
- de l'objectif de santé publique visant à réduire la morbidité et la mortalité de cette infection ;
- du fait que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et ses complications ;
- de l'objectif d'améliorer la couverture vaccinale pour atteindre 75 % minimum dans les populations ciblées par la vaccination ;
- du besoin médical à étoffer l'offre afin de pouvoir assurer la vaccination saisonnière de l'ensemble des populations recommandées lors des prochaines saisons grippales ;
- de l'immunogénicité induite par Fluad Tetra non inférieure à celle des vaccins trivalents adjuvantés pour les 4 souches du virus grippal, avec une meilleure réponse immunitaire vis-à-vis de la souche B additionnelle ;
- de l'impact supplémentaire possible sur la base de l'expérience clinique rapportée avec le vaccin trivalent adjuvanté avec le MF-59 (Fluad), en termes d'amélioration de l'immunogénicité et de l'efficacité vaccinale par rapport aux trivalents non adjuvantés, chez les personnes de 65 ans et plus, mais non formellement démontré en l'absence d'étude comparative de Fluad Tetra par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard actuellement disponibles en France ;
- de l'impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins,

Fluad Tetra, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant), est susceptible d'avoir un **impact sur la santé publique**, au même titre que les autres vaccins disponibles pour prévenir la grippe. Cet impact reste dépendant d'une part de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations ciblées et d'autre part de la protection conférée par le vaccin saisonnier vis-à-vis des souches virales circulantes.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la commission considère que le **service médical rendu** par Fluad Tetra, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant), est **important** dans la prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus pour lesquelles la vaccination grippale est recommandée.

De plus, prenant en compte d'une part :

- l'immunogénicité induite par Fluad Tetra, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant), non inférieure à celle des vaccins trivalents adjuvantés (aTIV) non commercialisés en France pour les 4 souches du virus grippal, avec une meilleure réponse immunitaire vis-à-vis de la souche B additionnelle et un profil de tolérance satisfaisant ;
- les données issues de la littérature sur l'expérience clinique avec les vaccins antigrippaux trivalents adjuvantés (aTIV) suggérant une efficacité supérieure à celle des vaccins trivalents non adjuvantés mais comparable à celle des vaccins trivalents à haute dose ;

mais prenant en compte d'autre part :

- l'absence de démonstration de l'efficacité de Fluad Tetra pour la prévention des cas de grippe (souches A et/ou B) confirmée par RT-PCR chez les adultes âgés de 65 ans et plus dans l'étude V118_18 ;
- l'absence de donnée d'efficacité clinique comparative de Fluad Tetra par rapport aux vaccins tétravalents à dose standard ou à haute dose commercialisés en France,

la commission de la transparence considère que Fluad Tetra, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant), **n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)** dans l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe, par rapport aux autres vaccins disponibles indiqués dans cette population.

3.4.2. Nouvelles données d'efficacité

L'évaluation de l'efficacité vaccinale relative (EVr) des vaccins adjuvantés *versus* SD (quadrivalents et trivalents) sur les 6 critères de jugement hiérarchisés a été effectuée en prenant en compte les nouvelles données issues de la recherche bibliographique menée par la HAS, ainsi que les données déposées par le laboratoire. Les publications prises en compte dans la présente évaluation sont donc :

- une revue systématique avec méta-analyse incluant 48 études, réalisée par O Murchu *et al.* (98), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité vaccinale, l'efficacité vaccinale en vie réelle et la tolérance du vaccin grippal adjuvanté (trivalent et quadrivalent) chez les adultes de 18 ans et plus contre les cas de grippe confirmée en laboratoire ;
- la revue systématique de l'ECDC (87). En avril 2024, l'ECDC a publié une mise à jour d'une revue systématique initialement réalisée en 2020 sur l'efficacité (ajout de 7 études cas-témoin et une étude à « test négatif »), l'efficacité et la sécurité des différents vaccins contre la grippe saisonnière pour la prévention de la grippe confirmée en laboratoire chez les personnes âgées de 18 ans et plus. La recherche bibliographique s'étendait du 1^{er} janvier 2020 au 24 juillet 2023 ;
- une revue systématique avec méta-analyse, réalisée par Coleman *et al.* (99), incluant 21 études (dont 16 retenues pour l'analyse quantitative), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité vaccinale en vie réelle du vaccin grippal adjuvanté (trivalent et quadrivalent) chez les adultes de 65 ans et plus ;
- une revue systématique incluant 9 études, réalisée par Gärtner *et al.* (100), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité vaccinale, l'efficacité vaccinale en vie réelle du vaccin grippal adjuvanté

(trivalent et quadrivalent) comparativement aux vaccins non adjuvés SD et HD chez les adultes de plus de 65 ans ;

- un essai clinique pragmatique en cluster, réalisé par Gravenstein *et al.* (101) sur une saison de grippe, dont l'objectif était d'évaluer la réduction du risque d'épidémie de grippe dans des maisons de retraite aux États-Unis du vaccin adjuvé trivalent par rapport au vaccin non adjuvé trivalent SD ;
- une étude de cohorte rétrospective, réalisée par Levin *et al.* (102) sur deux saisons vaccinales, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité vaccinale relative du vaccin adjuvé trivalent par rapport au vaccin non adjuvé quadrivalent sur la réduction du nombre d'hospitalisations pour cause respiratoire ou cardiorespiratoire ;
- une étude de cohorte rétrospective, réalisée par Imran *et al.* (103) sur une saison vaccinale, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité vaccinale du vaccin adjuvé trivalent par rapport au vaccin non adjuvé quadrivalent SD sur la réduction du nombre de consultations sur différentes modalités de séjour (ambulatoire et hospitalier) ;
- une étude de cohorte rétrospective, réalisée par Boikos *et al.* (104) sur trois saisons grippales, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité vaccinale du vaccin adjuvé trivalent par rapport au vaccin non adjuvé quadrivalent SD sur la réduction du nombre de consultations liées à la grippe ;
- une étude cas-témoin à test négatif (*test-negative design*), réalisée par Pott *et al.* (105), incluant trois saisons grippales au Canada, évaluant l'efficacité relative en vie réelle des vaccins adjuvés trivalents comparativement aux vaccins non adjuvés trivalents chez des patients à partir d'une base de données recensant les individus de 16 ans et plus admis en hospitalisation conventionnelle ou en soins intensifs pour une insuffisance respiratoire aiguë ;
- une étude cas-témoin à test négatif, réalisée par Domnich *et al.* (106), en Italie, évaluant l'efficacité relative en vie réelle des vaccins ADJ trivalents comparativement aux vaccins non adjuvés SD sur la réduction du nombre d'hospitalisations pour infection respiratoire aiguë sévère chez des individus de 65 ans et plus avec test naso/oropharyngé et confirmation RT-PCR ;
- une étude rétrospective, réalisée par Amaral de Avila Machado *et al.* (107), à partir d'une base de données incluant six saisons grippales et comparant l'efficacité en vie réelle des vaccins grippaux (dont les vaccins ADJ trivalents) chez des patients de 65 ans et plus sur la réduction du nombre d'hospitalisations et de passages aux urgences pour grippe (diagnostic principal ou secondaire) d'une part ou pneumonie d'autre part ;
- une étude cas-témoin nichée dans une cohorte, réalisée par Lapi *et al.* (108), incluant 18 saisons grippales et évaluant l'efficacité vaccinale relative des vaccins adjuvés trivalents comparativement aux vaccins non adjuvés SD sur la réduction des hospitalisations toutes causes.

3.4.2.1. Efficacité relative sur la réduction du nombre de décès : toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe

L'efficacité vaccinale relative des vaccins adjuvés comparativement aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre de décès (toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée) n'a été rapportée dans aucune des études susmentionnées.

3.4.2.2. Efficacité relative sur la réduction du nombre d'hospitalisations : toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée

L'efficacité vaccinale relative des vaccins adjuvantés comparativement aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre d'hospitalisations (toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée) est rapportée dans le tableau suivant.

Tableau 9. Efficacité vaccinale relative (EVr) des vaccins adjuvantés vs vaccins dose standard contre les hospitalisations

Publication	Type d'étude	EVr des vaccins adjuvantés vs vaccins dose standard
Levin <i>et al.</i> , 2024 (102)	Étude de cohorte rétrospective	Hospitalisations pour causes respiratoires Saison 2018-2019 : EVr = 8,9 % ; IC 95 % [6,5 ; 11,2] Saison 2019-2020 : EVr = 10,1 % ; IC 95 % [7,1 ; 13,0]
Pott <i>et al.</i> , 2023 (105)	Étude cas-témoin <i>test-negative design</i>	Hospitalisations pour grippe confirmée en laboratoire OR = 0,86 ; IC 95 % [0,71 ; 1,04] – Non significatif
Coleman <i>et al.</i> , 2021 (99)	Méta-analyse	Hospitalisations et passages aux urgences pour grippe (ce critère a été rapporté dans 2 études incluses dans la revue systématique) <i>versus</i> TIV SD : Izurieta <i>et al.</i> EVr = 3,6 % ; IC 95 % [0,7 ; 6,4], Pelton <i>et al.</i> EVr = 11,2 % ; IC 95 % [2,3 ; 19,4] <i>versus</i> QIV SD : Izurieta <i>et al.</i> EVr = 3,9 % ; IC 95 % [1,4 ; 6,3], Pelton <i>et al.</i> EVr = 8,6 % ; IC 95 % [1,2 ; 15,6]
Domnich <i>et al.</i> , 2024 (106)	Étude cas-témoin <i>test-negative design</i>	Infections respiratoires sévères aiguës diagnostiquées en milieu hospitalier confirmées en laboratoire (incluse dans la revue systématique de l'ECDC) <i>versus</i> QIV SD : EVr = 59,2 % ; IC 95 % [14,6 ; 80,5]
Imran <i>et al.</i> , 2024 (103)	Étude de cohorte rétrospective	Hospitalisations pour grippe <i>versus</i> QIV SD : EVr = 13,4 % ; IC 95 % [5,1 ; 21,1]
Gärtner <i>et al.</i> , 2022 (100)	Revue systématique	Hospitalisations et passages aux urgences pour grippe <i>versus</i> QIV SD : Izurieta, Lu <i>et al.</i> EVr = 8,2 % ; IC 95 % [4,2 ; 12]
Amaral de Avila Machado <i>et al.</i> , 2021 (107)	Étude de cohorte rétrospective	Hospitalisations et passages aux urgences pour grippe <i>versus</i> TIV SD : aHR = 0,88 ; IC 95 % [0,67 ; 1,15] <i>versus</i> QIV SD : aHR = 0,90 ; IC 95 % [0,69 ; 1,15]
Lapi <i>et al.</i> , 2022 (108)	Étude cas-témoin nichée dans une cohorte	Hospitalisations toutes causes OR 0,88 ; IC 95 % [0,80-0,97]

TIV-SD : vaccin inactivé trivalent à dose standard ; QIV-SD : vaccin inactivé quadrivalent à dose standard

3.4.2.3. Efficacité relative sur la réduction du nombre de passages aux urgences pour syndrome grippal ou grippe sans hospitalisation

L'efficacité vaccinale relative des vaccins adjuvantés comparativement aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre de passages aux urgences pour syndrome grippal ou grippe sans hospitalisation a été évaluée dans trois publications. Dans ces études, les

hospitalisations et passages aux urgences étaient groupés dans un même critère et sont décrits au paragraphe précédent.

3.4.2.4. Efficacité relative sur la réduction du nombre de cas de grippe confirmée en laboratoire

L'efficacité vaccinale relative des vaccins adjuvantés comparativement aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre de cas de grippe confirmée en laboratoire est rapportée dans le tableau suivant.

Tableau 10. Efficacité vaccinale relative (EVr) des vaccins adjuvantés vs vaccins dose standard contre les cas de grippe confirmée en laboratoire

Publication	Type d'étude	EVr des vaccins adjuvantés vs vaccins dose standard
O Murchu et al., 2023 (98)	Méta-analyse	<i>versus</i> TIV SD : Van Buynder 42 %, IC 95 % [- 8 ; 69] ; Mira-Iglesias 19 %, IC 95 % [- 10 ;41] <i>versus</i> QIV SD : Pebody_b 16 %, IC 95 % [- 176 ; 75] ; Bellino_a - 1 %, IC 95 % [- 122 ; 58] <i>versus</i> TIV/QIV : Pebody_a 30 %, IC 95 % [- 83 ; 73]
Gravenstein et al., 2021 (101)	Essai clinique pragmatique en cluster	OR : 0,76, IC 95 % [0,56 ; 1,02]

TIV-SD : vaccin inactivé trivalent à dose standard ; QIV-SD : vaccin inactivé quadrivalent à dose standard

Dans la revue systématique effectuée par l'ECDC (87), sept études ont été incluses, rapportant un total de 13 estimations de l'efficacité vaccinale relative des vaccins adjuvantés comparativement aux vaccins à dose standard. Les résultats étaient très hétérogènes et s'échelonnaient de - 30 à 88 % (Tableau 11), avec seulement deux estimations statistiquement significatives. Compte tenu de l'hétérogénéité, aucune méta-analyse n'a été réalisée.

Tableau 11. Efficacité vaccinale relative (EVr) des vaccins adjuvantés MF59 vs vaccins dose standard contre les cas de grippe confirmée en laboratoire selon la revue de l'ECDC (87)

Study	Study design	rVE	95% CI	Season
All strains				
Van Buynder 2013	NRSI	42%	-8 to 69%	2011–2012
Mira-Iglesias 2019	NRSI	19%	-10 to 41%	2017–2018
Pebody 2020a	NRSI	30%	-83 to 73%	2018–2019
Pebody 2020b	NRSI	16%	-176 to 75%	2018–2019
Bellino 2019a	NRSI	-1%	-122 to 59%	2018–2019
A (H1N1)				
Mira-Iglesias 2019	NRSI	-3%	-126 to 53%	2017–2018
Pebody 2020a	NRSI	3%	-358 to 79%	2018–2019
A (H3N2)				
Rondy 2017b	NRSI	88%	51 to 100%	2015–2016
Rondy 2017a	NRSI	-30%	-146 to 31%	2016–2017
Mira-Iglesias 2019	NRSI	20%	-17 to 46%	2017–2018
Pebody 2020a	NRSI	43%	-134 to 86%	2018–2019
B				
Rondy 2017b	NRSI	87%	30 to 100%	2015–2016
Mira-Iglesias 2019	NRSI	6%	-58 to 44%	2017–2018

3.4.2.5. Efficacité relative sur la réduction du nombre de syndromes grippaux ou cas de grippe non confirmée ou consultations pour syndrome grippal

L'efficacité vaccinale relative des vaccins adjuvantés comparativement aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre de cas de grippe non confirmée en laboratoire ou consultations pour syndrome grippal est rapportée dans le tableau suivant.

Tableau 12. Efficacité vaccinale relative (EVr) des vaccins adjuvantés vs vaccins dose standard contre les syndromes grippaux ou cas de grippe non confirmée ou consultations pour syndrome grippal

Publication	Type d'étude	EVr des vaccins adjuvantés vs vaccins dose standard
O Murchu <i>et al.</i> , 2023 (98)	Méta-analyse	Ce critère a été rapporté dans une étude incluse dans la revue systématique Saison 1998-1999 : <i>versus</i> TIV SD : lob <i>et al.</i> 76 %, IC 95 % [59-97]
Imran <i>et al.</i> , 2024 (103)	Étude de cohorte rétrospective	Consultation pour grippe 27,5 %, IC 95 % [24,4-30,5]
Boikos <i>et al.</i> , 2022 (104)	Étude de cohorte rétrospective	Consultation pour grippe Saison 2017-2018 : 20,8 %, IC 95 % [18,4-23,2] Saison 2018-2019 : 26 %, IC 95 % [23,4-28,6] Saison 2019-2020 : 27,5 %, IC 95 % [24,4-30,5]
Gravenstein <i>et al.</i> , 2021 (101)	Essai clinique pragmatique en cluster	RR : 0,75, IC 95 % [0,57-0,99]

3.4.2.6. Efficacité relative sur la réduction du taux de déclin fonctionnel

Une étude (McConeghy *et al.* 2021), incluse dans la revue de Gärtner *et al.* (100), rapporte une différence non significative du score ADL (*Activities of Daily Living*) de - 4 % [- 35 ; 19] chez les patients ayant reçu un vaccin adjuvanté trivalent comparativement au vaccin trivalent SD.

3.4.2.7. Synthèse des estimations de l'efficacité vaccinale relative du vaccin adjuvanté *versus* vaccin inactivé à dose standard (trivalents ou quadrivalents)

L'efficacité vaccinale relative des vaccins adjuvantés comparativement aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) a été évaluée dans 4 revues systématiques, 1 essai clinique pragmatique en cluster et 7 études observationnelles. Les estimations de cette efficacité vaccinale relative, chez les personnes de 65 ans et plus et sur les six critères de jugement hiérarchisés, présentent des résultats très hétérogènes au regard de leur significativité statistique et de leur amplitude.

- Il n'a pas été retrouvé d'estimation de l'efficacité vaccinale relative pour les décès.
- Sur le deuxième critère de jugement, à savoir la réduction du nombre d'hospitalisations (bien que la définition de ce critère soit hétérogène), **les résultats sont en faveur d'une efficacité vaccinale relative supérieure du vaccin adjuvanté comparativement au vaccin SD.**
- Sur le troisième critère de jugement, à savoir la réduction du nombre de passages aux urgences, l'efficacité vaccinale relative a été évaluée dans 3 publications. Dans ces études, les hospitalisations et passages aux urgences étaient groupés dans un même critère. Les estimations étaient soit non significatives, soit de faible taille d'effet.
- Sur le quatrième critère de jugement, à savoir la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire, aucune étude ne rapporte de résultats significatifs.
- Sur le cinquième critère de jugement, à savoir **le nombre de cas de grippe non confirmés en laboratoire ou consultations pour syndrome grippal, l'efficacité vaccinale relative est de l'ordre de 25 %** (Imran *et al.*, Boikos *et al.*, Gravenstein *et al.*).
- Sur le sixième critère de jugement, à savoir le taux de déclin fonctionnel, seule une étude rapporte une différence non significative du score ADL (*Activities of Daily Living*).

Parmi les études présentées ci-dessus, il faut noter que seules trois études (revue systématique de l'ECDC, l'étude de O Murchu *et al.* et Amaral de Avila Machado *et al.*) ne présentent pas de liens d'intérêts. Les autres publications ont soit été financées par le laboratoire lui-même, soit les auteurs sont employés par le laboratoire, actionnaires ou faisant partie du conseil consultatif (*advisory board*) du laboratoire.

Au total, les données disponibles montrent un effet modeste mais significatif sur les hospitalisations liées à la grippe. Comme attendu, cet effet varie en fonction des études : population étudiée (sujets hospitalisés/non, institutionnalisés/non), schéma, comparateur (vaccins trivalents, quadrivalents), saison grippale (allant de 1998 à 2020). Les tailles d'effet relatives comparativement aux vaccins sans adjuvant à dose standard sont de l'ordre de 25 % contre les cas de grippe non confirmée et 15 % contre les hospitalisations.

3.4.3. Impact sur l'efficacité vaccinale de l'administration itérative de vaccins adjuvantés

Aucune donnée sur ce point n'a été retrouvée dans la littérature.

3.4.4. Nouvelles données de sécurité

La revue de la littérature menée n'a pas mis en évidence de nouvelles données susceptibles de remettre en question le profil de tolérance du vaccin ADJ.

Une seule étude (98) ayant rapporté des mesures d'effet sur la tolérance suggère une augmentation essentiellement des événements locaux (RR 1,90 ; IC 95 % [1,50-2,39] ; RD + 15,5 %) et moindre sur les événements généraux (RR 1,1 ; IC 95 % [1,02-1,18], RD + 1,3 %).

L'ANSM a confirmé qu'en date du 11 février 2025, aucun signal de sécurité n'a été détecté avec le vaccin ADJ.

3.4.5. Études en cours

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, les études en cours ou à venir concernant l'efficacité du vaccin Fluvad sont résumées dans le Tableau 13.

Tableau 13. Études existantes ou à venir concernant l'évaluation du vaccin Fluvad

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Dans l'indication revendiquée (65 ans et plus)		
Essais cliniques		
<i>Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Immunogenicity of an MF59-Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine Compared to Non-influenza Vaccine Comparator in Adults ≥ 65 Years of Age (V118_18)</i> NCT02587221	Une étude clinique de phase III, randomisée, à l'insu des observateurs, contrôlée et multicentrique, évaluant l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité du vaccin Fluvad quadrivalent par rapport à un comparateur non grippal chez les adultes âgés de 65 ans et plus. Nombre de patients (65 ans et +) attendus : 10 692, randomisés dans 2 groupes Groupe 1 : Fluvad quadrivalent Groupe 2 : vaccin combiné tétanos, diphtérie et coqueluche	Étude en cours
<i>Randomized, Observer-blind, Multicenter Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Immunogenicity of an MF59-Adjuvanted Quadrivalent Subunit Inactivated Influenza Vaccine Compared to QIVE (V118_24)</i> NCT06087640	Étude clinique de phase 3/3b, randomisée, évaluant l'efficacité du vaccin Fluvad quadrivalent et d'un vaccin quadrivalent non adjuvanté dans la prévention de la grippe Nombre de patients (65 ans et + uniquement) attendus : 35 800, randomisés dans 2 groupes Groupe 1 : Fluvad quadrivalent Groupe 2 : vaccin quadrivalent non adjuvanté	Décembre 2026
<i>A pragmatic randomized observational study comparing the effectiveness of aQIV and QIV HD at KPNC during the</i>	Étude observationnelle, de cohorte menée aux États-Unis, évaluant l'efficacité du vaccin Fluvad et du vaccin Fluzone à haute dose dans la prévention de la grippe	Mai 2026

<p>2023/24 and 2024/25 influenza seasons</p> <p>NCT06029933</p>	<p>Nombre de patients (65 ans et + uniquement) attendus : 960 000, randomisés dans 2 groupes</p> <p>Groupe 1 : Fluad quadrivalent</p> <p>Groupe 2 : vaccin quadrivalent haute dose</p>	
<p>Randomized, Observer-blind, Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of the MF59-adjuvanted Quadrivalent Subunit Inactivated Cell-derived Influenza Vaccine (aQIVc) vs QIV HD</p> <p>V201_05</p>	<p>Étude évaluant l'efficacité, la sécurité et la tolérance du vaccin MF59 adjuvanté quadrivalent produit sur culture cellulaire vs un vaccin quadrivalent haute dose, chez les personnes âgées de 65 ans et +</p> <p>Débutera en 2025-2026</p>	<p>À confirmer</p>
<p>Études en vie réelle</p>		
<p>V118_66RWE</p>	<p>Étude en vie réelle comparant l'efficacité de Fluad vs un vaccin quadrivalent haute dose dans la prévention de la grippe (confirmée en laboratoire) lors des saisons 2022-2023 et 2023-2024 aux États-Unis. Article en révision</p>	<p>Fin 2024</p>
<p>V70_77RWE</p>	<p>Étude en vie réelle évaluant l'efficacité de Fluad (aTIV) vs un vaccin trivalent à haute dose dans la prévention des hospitalisations liées à la grippe (confirmée en laboratoire) pendant les saisons 2017-2018 à 2019-2020, chez les personnes âgées de 65 ans et plus</p>	<p>Fin 2024</p>
<p>V118_81RWE</p>	<p>Étude en vie réelle évaluant l'efficacité relative de Fluad quadrivalent vs un vaccin quadrivalent haute dose dans la prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus</p>	<p>2026</p>
<p>Dans une population à risque de complications</p>		
<p>V70_78RWE</p>	<p>Étude en vie réelle évaluant l'efficacité de Fluad aTIV vs un vaccin quadrivalent chez les patients à risque de complications ou présentant une faible réponse immunitaire pendant la saison 2019-2020 aux États-Unis</p>	<p>Fin 2024</p>
<p>V70_69RWE</p>	<p>Étude en vie réelle évaluant l'efficacité de Fluad aTIV vs des vaccins haute dose (trivalent ou quadrivalent) dans une population de personnes âgées présentant des facteurs de risque de complications ou présentant une faible réponse immunitaire pendant la saison 2019-2020 aux États-Unis</p>	<p>Fin 2024</p>

3.5. Comparaison de l'efficacité des vaccins HD et adjuvantés

L'évaluation de l'efficacité vaccinale relative (EVr) des vaccins HD *versus* le vaccin ADJ sur les 6 critères de jugement hiérarchisés a été effectuée en prenant en compte les nouvelles données issues de la recherche bibliographique menée par la HAS ainsi que les données déposées par les laboratoires. **Cinq références ont été analysées dans le cadre de cette recommandation (toutes issues de l'analyse de cohortes rétrospectives)** : une méta-analyse (Domnich *et al.*, 2022), trois études de cohortes rétrospectives et une étude cas contrôle.

- Domnich *et al.*, 2022 (109) : **revue systématique de la littérature avec méta-analyse** comparant l'efficacité du vaccin ADJ MF59 aux vaccins inactivés HD. Dix études de cohorte rétrospectives réalisées aux États-Unis entre les saisons 2016-2017 et 2019-2020 et publiées entre 2019 et 2022 ont été identifiées et aucun essai contrôlé randomisé. Aucune de ces études

n'avait comme critère de jugement un critère de grippe confirmée en laboratoire. Les comparaisons entre les deux vaccins portaient sur les estimations de l'efficacité relative sur les **consultations médicales ou les hospitalisations** et étaient limitées à des critères d'évaluation cliniques **non confirmés en laboratoire, chez des sujets de 65 ans et plus**. La taille des cohortes dans les études variait de 4 480 à 2 565 513 pour le vaccin ADJ et de 113 895 à 8 488 136 pour le vaccin HD. Les résultats étaient ajustés sur des variables similaires (caractéristiques socio-économiques, date de vaccination, lieu de résidence, comorbidités). Six des 10 études étaient sponsorisées par l'industrie pharmaceutique. Au total, 52 estimations comparant l'EVr du vaccin ADJ à celle du vaccin HD ont été extraites des études analysées : la plupart des résultats (31/52) ne montraient pas de différence significative, 13 étaient en faveur du vaccin ADJ et 8 étaient en faveur du vaccin HD. Les différences d'efficacité étaient principalement rapportées par les études soutenues par l'industrie pharmaceutique et concernaient les événements les moins spécifiques (tels que « hospitalisations pour cause respiratoire ou cardiovasculaire »). L'efficacité vaccinale sur la réduction du nombre de décès n'a pas été estimée.

Dans le cadre de la méta-analyse, le vaccin avec adjuvant était significativement ($p < 0,05$) plus efficace sur la prévention des événements suivants : recours aux soins, quels qu'ils soient, en lien avec la grippe (9,7 % : IC à 95 % : 5-14 ; $I^2 = 75,6$ %), hospitalisations et passages aux services des urgences pour pneumonie (2,2 % : IC à 95 % : 0,3-4,1 ; $I^2 = 48,0$ %), pour manifestations respiratoires aiguës (1,2 % : IC à 95 % : 0,2-2,2 ; $I^2 = 48,0$ %) et pour accident vasculaire cérébral (2,4 % : IC à 95 % : 0,4-4,4 ; $I^2 = 46,1$ %). À l'inverse, le vaccin avec adjuvant avait une efficacité moindre ($p < 0,05$) sur les hospitalisations pour causes respiratoires toutes confondues (- 13,9 % : IC à 95 % : - 25,4 à - 3,4 ; $I^2 = 0$ %) et en prévention des hospitalisations pour insuffisance coronarienne aiguë (- 1,2 % : IC à 95 % : - 2,2 à - 0,2 ; $I^2 = 0$ %).

Les auteurs concluent à i) l'absence d'études randomisées comparant les deux vaccins ; ii) l'existence d'études de cohortes toutes réalisées aux États-Unis et dont les données sont issues de registres ; iii) l'absence d'études évaluant l'efficacité vaccinale en prévention des gripes prouvées bactériologiquement. Quand les effets étaient statistiquement significatifs, ils étaient de faible ampleur, évoluaient dans des directions opposées, dépendaient du promoteur de l'étude et de la spécificité des résultats liés à la grippe. **Les résultats de cette méta-analyse ne permettent pas de conclure sur une éventuelle efficacité supérieure de l'un ou l'autre des vaccins.**

Les données complémentaires à la méta-analyse de Domnich et al. 2022 sont issues des publications suivantes :

- Boikos *et al.*, 2022 (104) : étude de cohorte comparant l'efficacité vaccinale du vaccin trivalent grippe ADJ comparé au vaccin trivalent HD au cours de trois saisons consécutives aux États-Unis (2017-2018, 2018-2019, 2019-2020), en **prévention des recours aux soins pour grippe, définie par codage des recours (cas de grippe non confirmée en laboratoire)**. Les résultats de chaque saison étaient préalablement publiés séparément (Boikos *et al.* 2021 (110), Boikos *et al.* 2022 (104), Imran *et al.* 2022 (111) et pour deux d'entre eux (110, 111) pris en considération dans la méta-analyse de Domnich *et al.*). L'analyse a porté sur 3 cohortes rétrospectives (une pour chaque saison) de sujets âgés de 65 ans et plus vaccinés contre la grippe aux États-Unis. Ainsi ont été inclus en 2017-2018, 524 223 sujets vaccinés par le vaccin ADJ et 3 377 860 par le vaccin HD ; en 2018-2019, 1 031 145 sujets vaccinés par ADJ et 3 809 601 par HD ; et en 2019-2020, 936 508 sujets vaccinés par ADJ et 1 813 819 par HD. Pour les trois saisons, les résultats ont été ajustés sur l'âge, le sexe, l'ethnie, la région géographique, la semaine de vaccination, ainsi que, pour la saison 2019-2020, les comorbidités, la fragilité, le nombre de recours aux soins dans l'année précédente. **Au cours de chacune des trois saisons, les**

résultats sont en faveur d'une meilleure efficacité du vaccin ADJ comparé au HD, avec une efficacité relative allant de 13,9 % (IC à 95 % : 8,8-18,8) à 16 % (IC à 95 % : 12,4-19,4). Le détail des résultats par saison et par tranche d'âge est donné dans la Figure 2. Les auteurs ont par ailleurs défini la période de pic épidémique d'après les données des laboratoires de biologie et analysé l'efficacité lors de cette période : l'efficacité relative de ADJ vs HD variait selon les saisons de 5,7 % (IC à 95 % : 1,6-9,7) à 14,7 % (IC à 95 % : 11,3-17,9). Pour ces saisons, les CDC estimaient que l'efficacité vaccinale globale chez les sujets de 65 ans et plus, en prévention des grippes prouvées en laboratoire, quel que soit le vaccin, était globalement basse : 17 % (IC à 95 % : - 14 à 39) en 2017-2018⁷, 12 % (IC à 95 % : - 31 à 40) en 2018-2019⁸ et 39 % (IC à 95 % : 9-59) en 2019-2020⁹. Il est à noter que les auteurs de l'étude ont déclaré des liens d'intérêts.

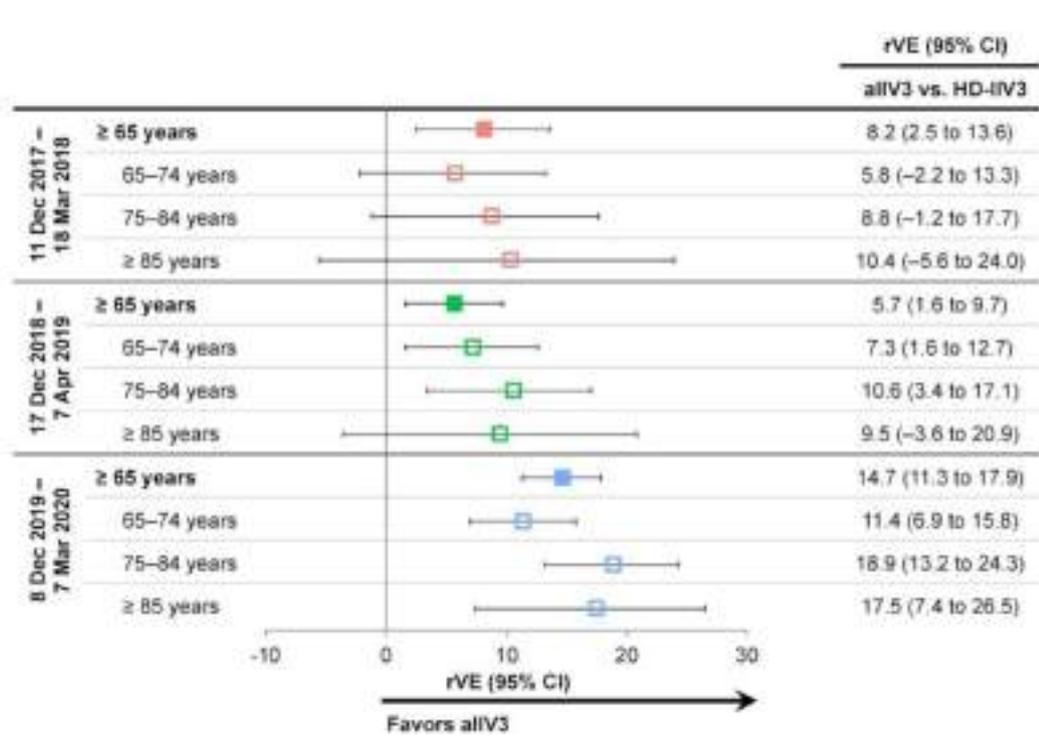


Figure 2. Efficacité relative du vaccin avec adjuvant (ADJ) versus vaccin haute dose (HD) en prévention des recours aux soins pour grippe, selon les années et par tranche d'âge

- Imran *et al.*, 2024 (103 [ENREF 112](#)) : étude de cohorte réalisée aux États-Unis, comparant l'efficacité du vaccin grippe ADJ et le vaccin grippe HD dans la prévention des **hospitalisations pour raisons cardiorespiratoires** chez les sujets de 65 ans et plus. Les hospitalisations considérées étaient celles ayant un codage du séjour indiquant au moins l'un des items suivants : pathologie cardiovasculaire aiguë incluant les infections respiratoires (dont celles qui étaient codées « grippe »), infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique. Les résultats ont été ajustés sur l'âge, le sexe, l'ethnie, la région géographique, la date de vaccination, l'index de masse corporelle, le tabagisme, les comorbidités, les facteurs de risque cardiovasculaires, le nombre de consultations antérieures et les antécédents d'hospitalisation. L'étude a porté sur 4 299 594 adultes de 65 ans et plus, ayant reçu pour la saison 2019-2020 un vaccin

⁷ https://archive.cdc.gov/www_cdc.gov/flu/vaccines-work/2017-2018.html

⁸ <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/2018-2019.html>

⁹ [US Flu VE Data for 2019-2020 | Flu Vaccines Work | CDC](#)

grippe : soit ADJ (n = 1 083 466 (25,2 %)), soit à HD (n = 2 448 403 (56,9 %)), soit SD (n = 767 725 (17,9 %)). Après ajustement sur les co-variables, l'analyse a porté sur 1 048 147 sujets vaccinés par le vaccin ADJ et 2 448 403 vaccinés par le vaccin HD pour lesquels il existait respectivement une hospitalisation dans 4,4 % et 4,6 % des cas. L'efficacité relative du vaccin ADJ *versus* le vaccin HD a été de 3,9 % (IC à 95 % : 2,7-5,0) pour la prévention des hospitalisations en lien avec une pathologie cardiovasculaire aiguë. **L'efficacité relative du vaccin ADJ *versus* le vaccin HD était de 9,7 % (IC à 95 % : 1,9-17,0) en prévention des hospitalisations pour grippe.**

- Imran *et al.*, 2024 (112) : **étude de cohorte rétrospective réalisée aux États-Unis** comparant l'efficacité du vaccin ADJ à celle du vaccin HD en prévention du **recours aux soins quels qu'ils soient pour grippe**, des sujets de 65 ans et plus. 1 115 725 sujets de 65 ans et plus, ayant été vaccinés par le vaccin grippe avec le vaccin ADJ (30,3 %) ou HD (69,7 %) durant la saison 2019-2020, ont été inclus dans le cadre de cette étude. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité des deux vaccins pour les recours aux soins (consultations et hospitalisations). **Les critères de jugement secondaire étaient les hospitalisations pour grippe ou pneumonie.** Les patients ont été stratifiés en fonction du nombre de facteurs de risque de développer une grippe grave. Les co-variables prises en considération étaient l'âge, le sexe, l'ethnie, la région géographique. Globalement, quels que soient le nombre de facteurs de risque et le type de vaccin, un recours aux soins était noté dans 0,29 % à 0,89 % : consultation ambulatoire dans 0,27 % à 0,73 % des cas, hospitalisation pour grippe ou pneumonie dans 0,13 % à 1,19 % des cas, pour les vaccins ADJ et HD respectivement. **Les résultats sont donnés dans la Figure 3 et sont en faveur d'une efficacité relative du vaccin avec adjuvant supérieure à celle du HD en prévention d'un recours au soin, dès lors qu'il existe au moins un facteur de risque :** efficacité relative de 10,4 % (IC à 95 % : 7,4-13,3) chez les sujets ayant 3 facteurs de risque ou plus et de 18,4 % (IC à 95 % : 13,7 à 22,9) chez les sujets ayant 1 ou 2 facteurs de risque. Des résultats similaires sont obtenus pour le critère « recours au soin en ambulatoire » et pour hospitalisations pour grippe ou pneumonie.

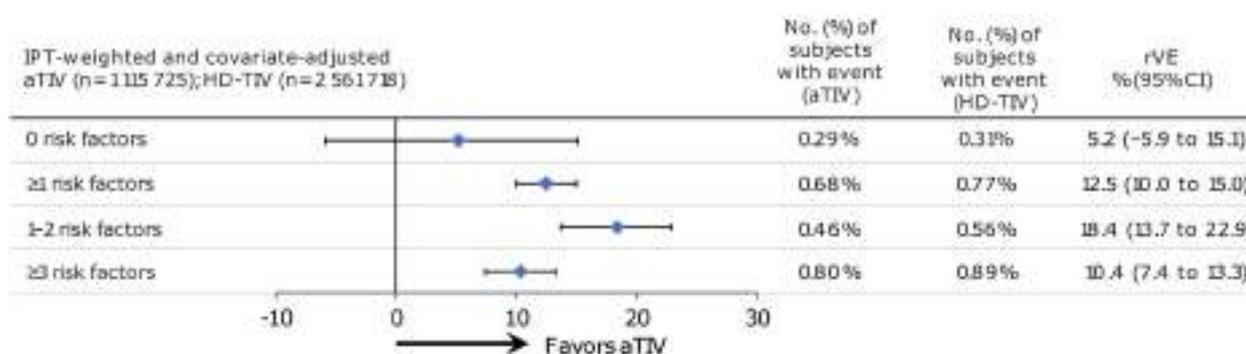


Figure 3. Efficacité vaccinale comparée du vaccin grippe avec adjuvant et du vaccin HD en prévention du risque de recours aux soins, quels qu'ils soient, chez les sujets âgés de 65 ans et plus d'après Imran *et al.*, 2024 (112)

- McGovern *et al.*, 2024 (113) : il s'agit d'une étude « cas-témoins » à test négatif (*test-negative design*) réalisée aux États-Unis, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité relative du vaccin grippe ADJ comparativement au vaccin grippe HD dans la prévention des **consultations aux services des urgences et/ou des hospitalisations, et des hospitalisations directes, en lien avec des gripes confirmées en laboratoire.** Cette étude concernait les saisons 2017 à 2020 et

incluait les sujets de 65 ans et plus, vaccinés soit par le vaccin ADJ, soit par le vaccin HD, se présentant aux urgences et/ou pour une hospitalisation pour syndrome fébrile ou pathologie respiratoire aiguë. Ces patients étaient classés en fonction de l'existence d'un test de laboratoire de grippe négatif (définissant les « témoins ») ou positif (définissant les « cas »). Les cas et les témoins étaient ensuite classés en fonction du type de vaccin reçu (ADJ ou HD) (cf. Figure 4). Les co-variables prises en compte étaient : âge, sexe, ethnie, région géographique, type d'assurance maladie ainsi que des caractéristiques cliniques incluant les comorbidités.

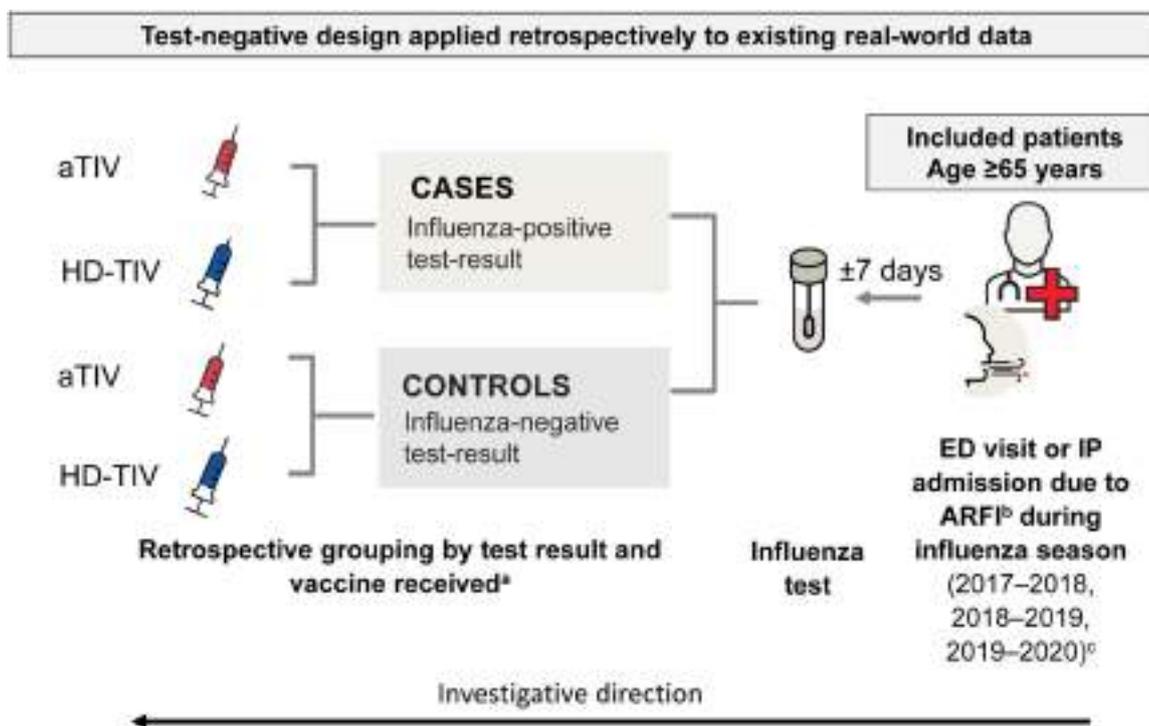


Figure 4. Design de l'étude d'après McGovern *et al.*, 2024 (113)

La population incluse est décrite dans le Tableau 14. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Tableau 14. Population incluse dans l'étude de McGovern *et al.* 2024 (113)

Saison	2017-2018		2018-2019	2019-2020
	Population analysable n (%) : signes cliniques et test grippe réalisé et valide (Population hospitalisée)			
	11 430 (8 688)		10 424 (8 085)	6 999 (5 329)
	Population avec test grippe+ n (%) (Population hospitalisée avec test grippe)			
	2 594 (22,7) (1 788)		1 283 (12,3) (884)	824 (11,8) (544)
Vaccin avec adjuvant n (%)	128 (4,9)		148 (11,5)	98 (11,9)

Vaccin HD n (%)	2 466 (95,1)		1 135 (88,5)	726 (88,1)
	Contrôles avec test grippe négatif n (%)			
	8 836 (77,3)		9 141 (87,7)	6 175 (88,2)
Vaccin avec adjuvant n (%)	491 (5,6)		876 (9,6)	743 (12,0)
Vaccin HD n (%)	8 345 (94,4)		8 265 (90,4)	5 432 (88,0)

L'efficacité relative du vaccin ADJ *versus* le vaccin HD a été estimée, au cours des 3 saisons regroupées, à - 2,5 % (IC à 95 % : - 19,6 à 12,2) pour la prévention des passages aux urgences et hospitalisations des cas microbiologiquement confirmés, et à - 1,6 % (IC à 95 % : - 22,5 à 15,7) pour la prévention des hospitalisations. Ainsi, **cette étude ne mettait pas en évidence de différence significative entre les 2 vaccins pour la prévention du passage aux urgences et/ou hospitalisations, ou la prévention des hospitalisations directes des cas de grippe bactériologiquement prouvés.** À noter qu'il s'agit de la première étude comparative de ces deux vaccins ayant pour critère d'évaluation les cas de grippe confirmés vus aux urgences et hospitalisés.

Les résultats de la méta-analyse et des études observationnelles comparant l'efficacité des vaccins HD et ADJ sont résumés dans le Tableau 15.

Tableau 15. Études comparant l'efficacité du vaccin HD et du vaccin adjuvanté chez les sujets de 65 ans et plus

	Type d'étude	Critères Période d'étude	Confirmation microbiologique	Résultats	Conclusion	Liens d'intérêts des auteurs
Domnich et de Waure, 2022 (109) États-Unis	Méta-analyse	Recours aux soins : consultations et hospitalisations 10 études de cohorte 2017-2018 2018-2019 2019-2020	NON	ADJ plus efficace que HD ($p < 0,05$) sur la prévention de : <ul style="list-style-type: none"> – Recours aux soins, quels qu'ils soient (9,7 % : IC à 95 % : 5-14 ; $I^2 = 75,6$ %) – Hospitalisations et passages aux services des urgences pour pneumonie (2,2 % : IC à 95 % : 0,3-4,1 ; $I^2 = 48,0$ %) – Manifestations respiratoires aiguës (1,2 % : IC à 95 % : 0,2-2,2 ; $I^2 = 48,0$ %) – Accident vasculaire cérébral (2,4 % : IC à 95 % : 0,4-4,4 ; $I^2 = 46,1$ %) ADJ efficacité moindre que HD ($p < 0,05$) sur : <ul style="list-style-type: none"> – Hospitalisations pour causes respiratoires toutes confondues (- 13,9 % : IC à 95 % : - 25,4 à - 3,4 ; $I^2 = 0$ %) – Hospitalisations pour insuffisance coronarienne aiguë (- 1,2 % : IC à 95 % : - 2,2 à - 0,2 ; $I^2 = 0$ %) 	Résultats discordants, dépendants du laboratoire ayant conduit l'étude	Oui
Boikos et al., 2022 (104) États-Unis	Co-horte rétrospective	Recours aux soins 2017-2018 2018-2019 2019-2020	NON	Efficacité relative ADJ comparé au HD en prévention des recours aux soins pour grippe au cours de chacune des trois saisons : <ul style="list-style-type: none"> – 13,9 % (IC à 95 % : 8,8-18,8) à 16 % (IC à 95 % : 12,4-19,4). – Et au pic épidémique : 5,7 % (IC à 95 % : 1,6-9,7) à 14,7 % (IC à 95 % : 11,3-17,9) selon les saisons 	En faveur d'une supériorité de ADJ, mais faible au pic épidémique	Oui (Seqirus)
Imran et al., 2024 (112) États-Unis	Co-horte rétrospective	Hospitalisations pour cause cardiorespiratoire aiguë 2019-2020	NON	Efficacité relative ADJ <i>versus</i> HD en prévention de : <ul style="list-style-type: none"> – Hospitalisations en lien avec une pathologie cardiovasculaire aiguë 3,9 % (IC à 95 % : 2,7-5,0) – Hospitalisations pour grippe 9,7 % (IC à 95 % : 1,9-17,0) 	En faveur d'une supériorité de ADJ	Oui (Seqirus)

	Type d'étude	Critères Période d'étude	Confirmation microbiologique	Résultats	Conclusion	Liens d'intérêts des auteurs
Imran et al., 2024 (112) États-Unis	Co-horte rétrospective	Consultations aux services des urgences/hospitalisations Hospitalisations pour grippe ou pneumonie 2019-2020	NON	Efficacité relative de ADJ en prévention de recours aux soins : – 10,4 % (IC à 95 % : 7,4-13,3) chez les sujets ayant 3 facteurs de risque ou plus – 18,4 % (IC à 95 % : 13,7 à 22,9) chez les sujets ayant 1 ou 2 facteurs de risque	Supériorité de ADJ si existence de facteurs de risque	Oui (Seqirus)
McGovern et al., 2024 (113) États-Unis	Étude cas-contrôle	CS au SAU/hospitalisations Hospitalisations directes 2017-2018 2018-2019 2019-2020	OUI	Efficacité relative de ADJ <i>versus</i> HD, au cours des 3 saisons poolées pour la prévention de : – Passages aux urgences et hospitalisations des cas microbiologiquement confirmés - 2,5 % (IC à 95 % : - 19,6 à 12,2) – Prévention des hospitalisations - 1,6 % (IC à 95 % : - 22,5 à 15,7)	Pas de différence	Oui (Seqirus)

Cinq références comparant l'efficacité relative des vaccins HD et ADJ ont été analysées dans le cadre de cette recommandation : une méta-analyse (incluant des études rétrospectives), trois études rétrospectives et une étude cas-témoins. Aucun essai contrôlé randomisé n'a été identifié.

Les résultats selon les critères de jugement principaux sont les suivants.

- Sur le premier critère de jugement, à savoir la réduction du nombre de décès : aucune des références analysées n'a rapporté de données concernant ce critère de jugement.
- Sur le deuxième critère de jugement, à savoir la réduction du nombre d'hospitalisations, plusieurs résultats ont été rapportés.
 - Ainsi, pour le nombre d'hospitalisations pour causes respiratoires, deux études ont estimé l'Evr : **une estimation met en évidence une différence en faveur du vaccin HD (Domnich *et al.* : - 13,9 % : IC à 95 % : - 25,4 à - 3,4) et une autre est en faveur de ADJ (3,9 % (IC à 95 % : 2,7-5,0) Imran *et al.*).**
 - L'Evr sur la réduction du nombre d'hospitalisations pour grippe biologiquement prouvée a été évaluée dans une étude, les résultats ne mettent pas en évidence de différence entre les deux vaccins (McGovern *et al.*).
 - Aucune estimation n'est rapportée pour le nombre d'hospitalisations toutes causes.
- Sur le troisième critère de jugement, à savoir la réduction du nombre de passages aux urgences avec ou sans hospitalisation, deux références ont évalué l'efficacité vaccinale relative : une estimation **est en faveur d'une supériorité de ADJ 2,2 % : IC à 95 % : 0,3-4,1** (Domnich *et al.*) et une deuxième qui n'a pas mis en évidence de différence entre les deux vaccins (McGovern *et al.*).
- Le critère « recours aux soins en lien avec la grippe » a été évalué dans deux études, ces deux estimations mettent en évidence **une différence en faveur d'une supériorité de ADJ** (Boikos *et al.* : entre 5,7 % (IC à 95 % : 1,6-9,7) et 16 % (IC à 95 % : 12,4-19,4) en fonction des estimations et Imran *et al.* : entre **10,4 % (IC à 95 % : 7,4-13,3) et 18,4 % (IC à 95 % : 13,7 à 22,9)**).

Aucune des références analysées n'a rapporté d'estimation sur les autres critères de jugement pris en compte dans cette recommandation, à savoir la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire, la réduction du nombre de syndromes grippaux ou gripes non confirmés, consultations pour syndrome grippal ou réduction du taux de déclin fonctionnel.

En conclusion, la méta-analyse de 2022 (Domnich *et al.*), sur la base de 10 études de cohortes, ne retrouvait pas de différence d'efficacité entre les deux vaccins en prévention des consultations et hospitalisations en lien avec la grippe et ne permettait donc pas de conclure en faveur de l'un ou l'autre des vaccins. Parmi les autres études prises en compte évaluant l'efficacité relative des deux vaccins en prévention des consultations et/ou hospitalisations en lien avec la grippe, une seule étude (cas-témoins) analysait l'efficacité des vaccins sur les cas de grippe confirmée en laboratoire : les résultats sont soit discordants (méta-analyse), soit en faveur d'une légère supériorité de ADJ avec une taille d'effet modérée (cohortes réalisées par des auteurs ayant des liens d'intérêts), soit ne mettant pas en évidence de différence entre les deux vaccins (notamment en prévention des cas de grippe confirmée au plan virologique). Aussi, sur la base de ces résultats, il ne semble pas possible de conclure, au regard de ces données, que l'un des vaccins aurait une efficacité supérieure à l'autre.

3.6. Co-administration de vaccins

3.6.1. Vaccins contre la Covid-19

Selon les résumés des caractéristiques des produits Efluelda (19) et Fluad (22), la co-administration avec un vaccin ARNm contre la Covid-19 est possible et doit alors être pratiquée sur des membres différents.

En juin 2023, la HAS a confirmé sa recommandation de proposer l'administration concomitante des vaccins contre la Covid-19 et contre la grippe saisonnière, dès lors qu'une personne est éligible aux deux vaccinations, quel que soit son âge. Le cas échéant, la HAS rappelle que les injections doivent être pratiquées sur deux sites d'injection différents (114).

3.6.2. Vaccins contre le VRS

Dans sa recommandation vaccinale de juin 2024 portant sur la prévention des infections par le VRS chez l'adulte de 60 ans et plus, la HAS a souligné que (115) :

- le vaccin Arexvy peut être administré de manière concomitante avec les vaccins inactivés de la grippe saisonnière : à dose standard sans adjuvant, à **haute dose sans adjuvant, ou à dose standard avec adjuvant** ;
- le vaccin Abrysvo peut être co-administré avec le vaccin tétravalent inactivé à antigènes de surface à dose standard, **et avec le vaccin avec adjuvant**.

Dans sa recommandation vaccinale d'octobre 2024 portant sur la prévention des infections par le VRS chez l'adulte de 60 ans et plus¹⁰ avec le vaccin mRESVIA, la HAS estime que le vaccin mRESVIA peut être administré concomitamment avec les vaccins à dose standard contre la grippe et contre la Covid-19. La co-administration de mRESVIA avec un vaccin antigrippal HD ou ADJ n'a pas été évaluée.

Co-administration des vaccins grippe-Covid-19-VRS

En mars 2025 (116), la HAS a mené une évaluation prenant notamment en compte les résultats d'études de non-infériorité et de tolérance de la co-administration des trois vaccins Abrysvo, Comirnaty et Fluzone HD. Au terme de son évaluation, et afin de simplifier le parcours vaccinal, la HAS a considéré que le vaccin **Abrysvo peut être administré concomitamment avec les vaccins contre la grippe** et contre la Covid-19. Le cas échéant, la HAS rappelle que les injections doivent être pratiquées sur des sites d'injection différents.

En l'absence de nouvelle donnée évaluant l'administration concomitante du vaccin Arexvy avec les vaccins contre la Covid-19, Arexvy ne peut être administré de manière concomitante qu'avec le vaccin grippe.

¹⁰ [Recommandation – Stratégie de vaccination contre les infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus : place du vaccin mRESVIA \(Moderna\)](#)

3.7. Estimation de l'impact potentiel des vaccins grippaux améliorés sur le nombre de consultations et d'hospitalisations chez les sujets de 65 ans et plus

Ce calcul a été fait sous l'hypothèse d'une efficacité du vaccin haute dose supérieure à celle des vaccins standards, conformément aux conclusions de la HAS de 2020. Il s'applique également au vaccin adjuvanté, sur la base des données de la littérature. Ces vaccins sont désignés ci-dessous par le terme « vaccins améliorés ».

Le scénario de base repose donc sur les hypothèses suivantes (portant sur la population des 65 ans et plus) :

- Nombre annuel d'hospitalisations attribuables à la grippe : 30 000
- Efficacité vaccinale : 30 %
- Couverture vaccinale actuelle : 50 %
- Couverture vaccinale après changement de type de vaccin : 60 %

Estimation haute :

- Nombre annuel d'hospitalisations attribuables à la grippe : 45 000
- Efficacité vaccinale : 10 %
- Couverture vaccinale actuelle : 50 %
- Couverture vaccinale après changement de type de vaccin : 70 %

Estimation basse :

- Nombre annuel d'hospitalisations attribuables à la grippe : 15 000
- Efficacité vaccinale : 50 %
- Couverture vaccinale actuelle : 50 %
- Couverture vaccinale après changement de type de vaccin : 50 %

Le tableau ci-dessous résume les estimations du nombre d'hospitalisations additionnelles évitées que permettrait l'adoption des vaccins améliorés en comparaison des vaccins standards.

Tableau 16. Estimations du nombre d'hospitalisations additionnelles évitées

Hospitalisations évitées	Scénario de base	Scénario bas	Scénario haut
EV relative : 15 %	3 280	750	5 420
EV relative : 25 %	4 760	1 250	8 410

À noter que l'estimation des hospitalisations grippe sous-estime très vraisemblablement le poids réel de la grippe car n'inclut pas l'impact indirect important de la grippe en termes de décompensation de pathologies chroniques, en particulier pathologies cardiovasculaires, pour lesquelles le code grippe n'apparaît pas systématiquement dans le PMSI.

De plus, le calcul n'inclut pas l'effet indirect de la vaccination grippe sur la transmission de la grippe, une meilleure efficacité vaccinale (et une meilleure couverture vaccinale) contribuant à augmenter l'effet indirect de la vaccination.

Enfin, en termes d'impact hospitalier, ces volumes d'hospitalisations évitées sont à mettre en perspective avec la période courte de leur survenue (les épidémies de grippe sont en moyenne d'une durée

d'environ 10 semaines) et la durée moyenne de séjour plus longue pour les personnes de 65 ans et plus (11 jours dans l'étude de Fouad *et al.* citée plus haut).

Le même calcul peut être effectué concernant les consultations pour grippe évitables par l'utilisation des vaccins améliorés en remplacement des vaccins standards.

Les données du réseau Sentinelles de l'Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique (Iplesp) permettent d'estimer le nombre de cas de grippe virologiquement confirmés chez les sujets de 65 ans et plus, vus en consultation par des médecins généralistes. Pour les épidémies de grippe des saisons 2021-2022 à 2024-2025, il est possible d'estimer ce nombre en valeur centrale à 110 000 consultations et à respectivement 90 000 et 130 000 pour les valeurs basses et hautes. Sur la base de valeurs similaires pour les autres paramètres, on obtient le tableau suivant du nombre de consultations additionnelles évitées chez les sujets de 65 ans et plus que permettrait l'adoption des vaccins améliorés en comparaison des vaccins standards.

Tableau 17. Nombre de consultations additionnelles évitées chez les sujets de 65 ans et plus

Consultations évitées	Scénario de base	Scénario bas	Scénario haut
EV relative : 15 %	12 040	4 500	15 670
EV relative : 25 %	17 470	7 500	24 290

Ces estimations sous-estiment l'impact du changement de type de vaccins sur l'incidence de la grippe en communauté dans la mesure où tous les cas de grippe ne donnent pas lieu à une consultation en médecine de ville.

4. Recommandations

La grippe saisonnière est une infection respiratoire aiguë dont le fardeau est particulièrement important dans la population âgée en matière de morbi-mortalité. Outre les vaccins inactivés à dose standard, deux autres types de vaccins ont des autorisations de mise sur le marché : un vaccin inactivé à haute dose (Efluelda, laboratoire Sanofi) et un vaccin inactivé contenant l'adjuvant MF59 (Fluad, du laboratoire Seqirus).

Compte tenu de l'immunosénescence et de l'efficacité vaccinale moindre observées chez les personnes âgées, les laboratoires de ces deux vaccins revendiquent une place préférentielle chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

La HAS s'est saisie en février 2025 afin d'évaluer si les efficacités vaccinales de Fluad et Efluelda chez les personnes âgées de 65 ans et plus justifient une recommandation d'utilisation préférentielle dans cette population de ces deux vaccins et de comparer l'efficacité de Fluad et Efluelda pour définir si, le cas échéant, une stratégie à deux niveaux (un vaccin en première intention par rapport à l'autre) doit être adoptée, pour éclairer le décideur en amont de la campagne de vaccination 2025-2026.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération les éléments suivants.

- La situation épidémiologique de la grippe en France
 - En moyenne, il a été estimé que 9 000 décès par saison étaient directement ou indirectement liés à la grippe pendant les épidémies de 2011-2012 à 2019-2020. Les personnes âgées de 65 ans et plus représentaient plus de 90 % des décès attribuables à la grippe.
 - Les hospitalisations après passage aux urgences concernaient essentiellement les adultes âgés de 65 ans et plus. D'après les données du PMSI sur la période 2012-2018, en moyenne 8 600 hospitalisations avec un codage grippe concernaient une personne de 65 ans et plus chaque année (43 %). Pour la saison 2023-2024, **9 673 personnes de 65 ans et plus** ont été hospitalisées après passage aux urgences pour grippe/syndrome grippal et pour la saison 2024-2025, ce nombre atteignait **18 835 personnes de 65 ans et plus en S10**. Cependant, les estimations plus récentes, concernant les épidémies de grippe post-Covid, sont en faveur d'un fardeau de la grippe en termes d'hospitalisations plus élevé que celui estimé pour la période pré-Covid. Ainsi, les données du PMSI pour grippe montrent **un nombre moyen d'hospitalisations avec un code grippe en diagnostic principal d'environ 23 500 pour la période 2015-2019 et 35 000 pour la période 2022-2024 (données 2024 provisoires)**. À noter que, parmi les cas graves de grippe pour lesquels l'information sur le statut vaccinal était disponible, 25 % étaient vaccinés contre la grippe saisonnière pour la saison en cours. Cette proportion était de 39 % chez les personnes de 65 ans et plus.
 - Le taux d'incidence moyen des consultations pour syndrome grippal était de 1 000/100 000 habitants chez les 65 ans et plus, au cours des épidémies de grippe 2011-2012 à 2021-2022.
- Les vaccins disponibles en France

À la suite des recommandations de l'OMS d'utiliser des vaccins trivalents contre la grippe saisonnière, trois vaccins trivalents inactivés à dose standard indiqués chez les adultes (Influvac, Vaxigrip et Flucelvax), un vaccin inactivé hautement dosé (Efluelda) indiqué chez les personnes de 60 ans et plus et un vaccin adjuvanté (Fluad) indiqué chez les personnes de 50 ans et plus ont obtenu leur AMM fin 2024 et pourraient être disponibles en France pour la prochaine saison grippale.

- Les recommandations vaccinales actuelles

La vaccination antigrippale en France est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus. Dans cette population, les vaccins inactivés à dose standard, à haute dose ou adjuvantés peuvent être utilisés. La vaccination est également recommandée pour les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes de comorbidités (cardiopathie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, diabète, insuffisance respiratoire) et/ou ayant une immunodépression (VIH, chimiothérapie, corticothérapie, tumeur maligne) et pour les femmes enceintes.

- Les données d'acceptabilité de la vaccination antigrippale

En 2023, **85,3 % des personnes âgées de 65 à 75 ans se déclaraient favorables à la vaccination en général**. Seulement 6 % se déclaraient défavorables à la vaccination antigrippale bien que 54 % étaient effectivement vaccinés. **La perception de l'efficacité du vaccin est le facteur qui influence le plus fortement le geste vaccinal (ratio de prévalence PR = 5,28 [3,92-7,10]), avant le risque perçu d'effets indésirables.**

- Les données internationales

Une recommandation préférentielle pour les vaccins haute dose et/ou adjuvantés est retrouvée dans 10 pays, dont le Royaume-Uni, l'Allemagne et le Canada. Ces recommandations placent généralement au même niveau les vaccins HD et adjuvantés. Dans cinq autres pays, en Europe ainsi que la Nouvelle-Zélande, il n'y a pas de recommandations préférentielles.

- Les évaluations et recommandations antérieures de la HAS chez les personnes de 65 ans et plus

- Pour le vaccin HD Efluelda : en 2020, la HAS a estimé que le bénéfice sur la réduction des cas de grippe et des hospitalisations associées était modeste puisque ce vaccin permet, selon les saisons grippales, une réduction de l'incidence des cas de grippe d'en moyenne 0,5 point et une réduction de l'incidence des hospitalisations pour affections respiratoires de 0,5 point chez les personnes de plus de 65 ans vaccinées par Efluelda. L'avis d'efficience a conclu que le très faible impact sur les résultats de santé (consultations, hospitalisations ou décès) et l'organisation du système de soins ne permettait pas de justifier l'augmentation très importante des coûts d'acquisition du vaccin. La commission de la transparence a octroyé un SMR important (permettant un remboursement à 65 %) et un ASMR V (pas d'amélioration du service médical rendu).
- Pour le vaccin avec adjuvant MF59 Fluad : en 2021, la HAS a considéré que les données d'efficacité du vaccin Fluad par rapport aux vaccins SD et HD étaient insuffisantes pour émettre une recommandation préférentielle. La commission de la transparence a octroyé un SMR important (permettant un remboursement à 65 %) et un ASMR V.
- Au terme de ses évaluations, la HAS a considéré que les vaccins Efluelda Tetra et Fluad Tetra pouvaient être utilisés, au même titre que les autres vaccins antigrippaux commercialisés en France, dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière dont l'objectif est de réduire les formes graves et les décès attribuables à la grippe.

- Les nouvelles données d'efficacité vaccinale relative, publiées depuis les dernières évaluations de la HAS (2020 et 2021)

- **Concernant l'efficacité vaccinale relative (EVR) des vaccins HD versus SD (quadrivalents et trivalents)**
 - Sur le premier critère de jugement, à savoir la **réduction du nombre de décès** :
 - pas d'estimation de l'efficacité vaccinale relative pour les décès uniquement liés à la grippe (confirmée en laboratoire ou pas) ;
 - les estimations de l'efficacité vaccinale relative sur les décès toutes causes : deux estimations rapportées : une différence non significative issue de la méta-analyse de Skaarup *et al.* (2 % [- 2 ; 5]) et une estimation significative dans le cadre de l'essai clinique DANFLU1 (49 % [11 ; 71] (0,3 % dans le groupe vaccin HD contre 0,7 % dans le groupe vaccin SD) ;
 - l'EVR sur la réduction des décès liés à la grippe ou aux pneumonies variait de - 4 % [- 98 ; 89] à 36 % [10 ; 62] et sur la réduction des décès associés à une maladie cardiorespiratoire, de 1 % [- 12 ; 15] à 25 % [12 ; 38]. Ces estimations sont issues d'une seule étude : Young-Xu *et al.*
 - Sur le deuxième critère de jugement, à savoir la réduction du nombre d'hospitalisations, deux méta-analyses, dont une qui ne prend en compte que les essais randomisés (Skaarup *et al.*), montrent une meilleure protection des vaccins HD. Pour Skaarup *et al.*, la réduction des hospitalisations pour pneumonie ou grippe et des hospitalisations toutes causes chez les ≥ 65 ans était respectivement de 23 % [12 ; 33] et 7 % [4 ; 10]. Lee *et al.* rapportent une efficacité supérieure du vaccin HD entre 11 % [7 ; 15] et 28 % [12 ; 40] selon le critère. Une étude (Bricout *et al.*) rapporte une efficacité supérieure du vaccin HD de 23 % [8 ; 36]. Une autre étude (Johansen *et al.*) rapporte une EVr de 64 % [24 ; 85] des hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire)/ pneumonie. Deux études (Doyle *et al.*, repris dans la revue systématique de l'ECDC, et Yaron *et al.*) rapportent des résultats non significatifs. Une dernière étude (Paudel *et al.*) rapporte des résultats qui varient en fonction de la saison et période grippale considérée, l'EVR variant de - 9 % [- 24 ; 4] à 17 % [14 ; 20].
 - Sur le troisième critère de jugement, à savoir la **réduction du nombre de passages aux urgences** : une seule estimation de l'efficacité vaccinale relative à 10 % [7 ; 14] (Lee *et al.*). À noter que le critère de jugement dans la méta-analyse combinait à la fois les hospitalisations et les passages aux urgences pour grippe ou pneumonie.
 - Sur le quatrième critère de jugement, à savoir la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire, trois études rapportent des résultats d'estimation de l'efficacité vaccinale relative :
 - la méta-analyse de Lee *et al.* estime cette **EVR à 14 % [4 ; 23]** ;
 - la revue systématique de l'ECDC estime cette EVr à 24 % [**11 ; 36**]. À noter que la différence absolue du risque de survenue des cas de grippe entre les vaccins HD et les vaccins SD est estimée à 0,5 % ;
 - la dernière étude, de Paudel *et al.*, présente une EVr variant de - 9 % [- 24 ; 4] à 17 % [14 ; 20], dépendant de la saison et de la période grippale considérée.
 - Sur le cinquième critère de jugement, à savoir le **nombre de cas de grippe non confirmés en laboratoire ou consultations pour syndrome grippal** : une estimation de l'**EVR de 14 % [4 ; 23]** est retrouvée (Lee *et al.*). Il faut cependant noter que, dans cette étude, les cas de grippe probables ont été groupés aux cas de grippe confirmés en laboratoire.

- Sur le sixième critère de jugement, à savoir le **taux de déclin fonctionnel**, aucune étude rapportant une estimation de l'EVR n'a été identifiée. Dans sa précédente recommandation, la HAS avait identifié une étude où le résultat était non significatif.
 - Plusieurs limites, développées dans l'argumentaire, ont été relevées dans les études susmentionnées, en particulier en ce qui concerne l'hétérogénéité qualitative et quantitative (significativité statistique et amplitude d'effet), et ce sur tous les critères de jugement, et la faible qualité des données : critères de jugement multiples, effectif insuffisant, nombre de saisons grippales limité, schéma d'étude ne permettant pas de s'affranchir des biais résiduels.
- **Concernant l'efficacité vaccinale relative (EVR) des vaccins ADJ versus SD (quadrivalents et trivalents)**
 - Sur le premier critère de jugement, à savoir la **réduction du nombre de décès** : l'efficacité vaccinale relative des vaccins adjuvantés comparés aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre de décès (toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée) n'a été rapportée dans aucune des études susmentionnées.
 - Sur le deuxième critère de jugement, à savoir la **réduction du nombre d'hospitalisations** :
 - une étude (Pott *et al.*) rapporte une estimation de l'effet des vaccins HD non significative : OR = 0,9 [0,7 ; 1,0] ;
 - quatre études rapportent des EVRs sur la réduction des hospitalisations et passages aux urgences variant de 3,6 % [0,7 ; 6,4] à 13,4 % [5,1 ; 21,1]. L'étude de Amaral de Avila Machado *et al.* rapporte des résultats non significatifs : aHR = 0,88 [0,7 ; 1,1] ;
 - concernant les autres motifs d'hospitalisation, les EVRs varient de 8,9 % [6,5 ; 11,2] (Levin *et al.*) à 59,2 % [14,6 ; 80,5] (Domnich *et al.*).
 - Sur le troisième critère de jugement, à savoir la **réduction du nombre de passages aux urgences** : les résultats sont identiques à ceux du deuxième critère de jugement. Les deux critères étant confondus dans les analyses.
 - Sur le quatrième critère de jugement, à savoir la **réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire**, trois études ont permis d'estimer l'effet des vaccins HD :
 - dans l'étude de O Murchu *et al.*, les résultats sont non significatifs variant de 42 % [- 8 ; 69] à 19 % [- 10 ; 41]. L'étude de Gravenstein *et al.* rapporte une estimation non significative également (OR : 0,76 [0,56 ; 1,02] ;
 - dans la revue systématique de l'ECDC, la majorité des estimations étaient non significatives. Seule l'étude de Rondy *et al.* rapporte des estimations de l'EVR significatives sur la souche A/H3N2 (88 % [51 ; 100]) et B (87 % [30 ; 100]).
 - Sur le cinquième critère de jugement, à savoir le **nombre de cas de grippe non confirmés en laboratoire ou consultations pour syndrome grippal**, quatre études rapportent des estimations significatives de l'EVR : de 20,8 % [18,4 ; 23,2] à 76 % [59 ; 97].
 - Sur le sixième critère de jugement, à savoir le **taux de déclin fonctionnel**, une étude rapporte une différence non significative du score ADL : - 4 % [- 35 ; 19].
 - Plusieurs limites, développées dans l'argumentaire, ont été relevées dans les études susmentionnées, en particulier l'hétérogénéité des données (en matière de population,

schéma d'étude, comparateur, saison grippale) et le faible effectif sur lequel reposent les comparaisons aboutissant possiblement à des biais d'estimation de l'efficacité vaccinale.

- **Concernant l'efficacité vaccinale relative (Evr) des vaccins ADJ versus HD (quadrivalents et trivalents)**

Les données de comparaison de l'efficacité vaccinale d'Efluelda versus Fluad révèlent des résultats sur les hospitalisations, passages aux urgences et consultations discordants, montrant soit une légère supériorité en faveur du vaccin ADJ, soit ne montrant pas de différence entre les deux vaccins (en prévention des cas de grippe prouvés au plan virologique). Aucune étude comparative ayant pour critère d'évaluation la mortalité en lien avec la grippe n'est actuellement disponible.

- Les données de pharmacovigilance et de tolérance

Les données disponibles sont en faveur d'une sécurité de l'emploi des deux vaccins.

- Les données de co-administration évaluées
 - La triple administration concomitante des vaccins Efluelda ou Fluad avec un vaccin ARNm contre la Covid-19 et le vaccin Abrysvo contre le VRS est possible. En l'absence de données, il n'est pas recommandé d'administrer Arexvy en même temps qu'un vaccin Covid-19.
 - La double administration avec un vaccin à ARN contre la Covid est possible de même qu'avec les vaccins contre le VRS Arexvy et Abrysvo.
- Pour des raisons de délais, la HAS n'a pas considéré les données médico-économiques dans le cadre de cette recommandation vaccinale. Cette dimension sera traitée ultérieurement (avril 2025), pour le vaccin Efluelda, par la commission d'évaluation économique et de santé publique de la HAS.

Au terme de son évaluation,

malgré :

- une hétérogénéité des estimations de l'efficacité vaccinale relative en matière de significativité et ce, quel que soit le critère de jugement considéré (décès, hospitalisations et infections) pour les deux vaccins étudiés,
- l'absence d'estimation spécifique de la EVr sur les décès uniquement liés à la grippe (pour les deux vaccins),
- la présence de stratégies vaccinales alternatives,
- l'octroi d'un SMR important, lors des précédentes évaluations, permettant un remboursement à 65 % pour ces deux vaccins,
- une hétérogénéité attendue des différentes estimations des études d'efficacité montrant un niveau d'efficacité variable en fonction des années et pouvant être mis sur le compte de la variabilité de la saison grippale considérée, de la période grippale étudiée au sein d'une même saison, des souches circulantes et de leur adéquation au choix des souches vaccinales, du schéma d'étude considéré et des caractéristiques de la population d'étude incluse ;

mais compte tenu :

- des données épidémiologiques montrant un fardeau important de la maladie porté par les 65 ans et plus, en termes de décès, d'hospitalisation et de décompensation de comorbidités,

- d'un fardeau insuffisamment évalué et encore sous-estimé, comme le suggère une estimation à la hausse depuis l'utilisation plus fréquente des tests diagnostiques après la période Covid, en particulier sur les décès, les nombres d'hospitalisations et de déclin fonctionnels,
- des recommandations internationales d'une majorité de pays en faveur d'une recommandation préférentielle des vaccins HD et adjuvants,
- d'une efficacité vaccinale relative en faveur des vaccins adjuvants et HD comparés aux vaccins standards dans la majorité des études analysées,
- du fait que cette efficacité vaccinale relative puisse se traduire par une réduction (cf. paragraphe 3.7) de 750 à 8 410 hospitalisations et 4 500 et 24 290 consultations liées à la grippe chez les 65 ans et plus (la réduction du nombre absolu d'hospitalisations pouvant être encore plus importante si l'on se base sur la méta-analyse de Skaarup *et al.* considérant qu'il y a trois hospitalisations évitées pour 1 000 personnes vaccinées avec le vaccin haute dose),
- d'une bonne acceptabilité des vaccins antigrippaux chez les personnes de 65 ans et plus, et d'un geste vaccinal fortement influencé par la perception de l'efficacité du vaccin, ce qui pourrait conduire à augmenter la couverture vaccinale,
- des données de tolérance et de pharmacovigilance en faveur d'une sécurité d'emploi,
- de l'absence de conclusion possible des données de comparaison de l'efficacité vaccinale d'Efluelda *versus* Fluad,

la HAS recommande que les vaccins Efluelda et Fluad soient utilisés préférentiellement chez les personnes de 65 ans et plus par rapport aux vaccins à dose standard disponibles dans cette population, dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière. La HAS positionne de manière équivalente les vaccins adjuvants et hautement dosés.

La HAS précise que cette recommandation préférentielle n'exclut pas les vaccins à dose standard de la stratégie vaccinale antigrippale des personnes âgées de 65 ans et plus.

La HAS insiste sur la nécessité d'augmenter la couverture vaccinale antigrippale chez les personnes âgées de 65 ans et plus, insuffisante par rapport à l'objectif de 75 % de couverture vaccinale fixé par l'Organisation mondiale de la santé. Elle appelle également à renforcer la vaccination antigrippale des professionnels de santé actuellement insuffisante par rapport à l'objectif d'au moins 70 % fixé par la stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance pour les professionnels de santé travaillant en établissements de santé. Sur les deux saisons 2022-2023 et 2023-2024, la HAS a estimé que 19 % de ces professionnels étaient vaccinés (indicateur de qualité et de sécurité des soins). La HAS rappelle l'impact positif que pourrait avoir une couverture vaccinale contre la grippe élevée en situation de co-circulation du virus SARS-CoV-2 et de virus grippaux, en réduisant le recours au système de soins et l'importance de renforcer les « gestes barrières » pour limiter la propagation du virus grippal lors d'une épidémie.

Table des annexes

Annexe 1. PICOTs	82
Annexe 2. Stratégie de recherche documentaire	83

Table des figures

Figure 1. Mesures d'effets absolus (<i>risk difference</i>) pour les études de la méta-analyse de Skaarup <i>et al.</i>	40
Figure 2. Efficacité relative du vaccin avec adjuvant (ADJ) <i>versus</i> vaccin haute dose (HD) en prévention des recours aux soins pour grippe, selon les années et par tranche d'âge	64
Figure 3. Efficacité vaccinale comparée du vaccin grippe avec adjuvant et du vaccin HD en prévention du risque de recours aux soins quels qu'ils soient, chez les sujets âgés de 65 ans et plus d'après Imran <i>et al.</i> , 2024 (112)	65
Figure 4. Design de l'étude d'après McGovern <i>et al.</i> , 2024 (113)	66

Table des tableaux

Tableau 1. Répartition par classes d'âge du nombre estimé de décès attribuables à la grippe (avec intervalle de confiance à 95 %), au cours des épidémies de grippe 2011-2012 à 2019-2020, en France métropolitaine, d'après Santé publique France, 2023 (4).....	13
Tableau 2. Recommandations vaccinales à l'étranger chez les personnes âgées	19
Tableau 3. Estimations de l'efficacité vaccinale (EV) contre les cas de grippe virologiquement confirmés	30
Tableau 4. Efficacité vaccinale absolue et relative sur la réduction des hospitalisations pour grippe biologiquement confirmée chez les adultes de 65 ans et plus, étude HAIVEN, 2015-2026 et 2016-2017 d'après Doyle <i>et al.</i> 2021 (86).....	41
Tableau 5. Efficacité vaccinale relative des vaccins HD <i>versus</i> vaccins SD sur la réduction des hospitalisations pour grippe biologiquement confirmée. Revue systématique de l'ECDC (87)	41
Tableau 6. Efficacité vaccinale relative des vaccins HD <i>versus</i> vaccins SD sur la réduction du nombre de cas de grippe confirmée en laboratoire. Revue systématique de l'ECDC (87).....	44
Tableau 7. Effet relatif (EVr) et absolu sur la survenue des cas de grippe confirmée en laboratoire. Revue systématique de l'ECDC (87)	44
Tableau 8. Résumé des estimations de l'efficacité vaccinale relative des vaccins à haute dose <i>versus</i> dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre de décès, d'hospitalisations et de passages aux urgences	46
Tableau 9. Efficacité vaccinale relative (EVr) des vaccins adjuvantés vs vaccins dose standard contre les hospitalisations.....	57
Tableau 10. Efficacité vaccinale relative (EVr) des vaccins adjuvantés vs vaccins dose standard contre les cas de grippe confirmée en laboratoire	58

Tableau 11. Efficacité vaccinale relative (EVr) des vaccins adjuvantés MF59 vs vaccins dose standard contre les cas de grippe confirmée en laboratoire selon la revue de l'ECDC (87)	59
Tableau 12. Efficacité vaccinale relative (EVr) des vaccins adjuvantés vs vaccins dose standard contre de syndromes grippaux ou cas de grippe non confirmée ou consultations pour syndrome grippal	59
Tableau 13. Études existantes ou à venir concernant l'évaluation du vaccin Fludac.....	61
Tableau 14. Population incluse dans l'étude de McGovern <i>et al.</i> 2024 (113).....	66
Tableau 15. Études comparant l'efficacité du vaccin HD et du vaccin adjuvanté chez les sujets de 65 ans et plus	68
Tableau 16. Estimations du nombre d'hospitalisations additionnelles évitées	72
Tableau 17. Nombre de consultations additionnelles évitées chez les sujets de 65 ans et plus.....	73
Tableau 18. PICOT pour l'évaluation de l'efficacité vaccinale du vaccin à haute dose et du vaccin avec adjuvant comparés aux vaccins inactivés à dose standard	82
Tableau 19. PICOT pour l'évaluation de l'efficacité vaccinale du vaccin à haute dose comparé au vaccin avec adjuvant	82

Annexe 1. PICOTs

Tableau 18. PICOT pour l'évaluation de l'efficacité vaccinale du vaccin à haute dose et du vaccin avec adjuvant comparés aux vaccins inactivés à dose standard

Patients	Personnes âgées de 65 ans et plus
Intervention	Vaccination par un vaccin inactivé à haute dose ou un vaccin avec adjuvant
Comparateur	Vaccination par un vaccin inactivé à dose standard
Critères d'évaluation	<p>Efficacité vaccinale mesurée par la réduction du nombre de (critères hiérarchisés) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Décès : toutes causes ; pour causes respiratoires ou pour grippe 2. Passages aux urgences pour syndrome grippal ou grippe sans hospitalisation 3. Hospitalisations : toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe 4. Cas de grippe confirmés en laboratoire 5. Syndromes grippaux ou cas de grippe non confirmés ou consultations pour syndrome grippal
Types d'études	<p>Revue systématique avec méta-analyses de haute qualité méthodologique</p> <p>À défaut, essais randomisés de haute qualité ou études observationnelles comparatives non incluses dans la revue systématique de la littérature</p> <p>Publiées depuis 2020</p>

Tableau 19. PICOT pour l'évaluation de l'efficacité vaccinale du vaccin à haute dose comparé au vaccin avec adjuvant

Patients	Personnes âgées de 65 ans et plus
Intervention	Vaccination par un vaccin avec adjuvant
Comparateur	Vaccination par un vaccin inactivé à haute dose
Critères d'évaluation	<p>Efficacité vaccinale mesurée par la réduction du nombre de (critères hiérarchisés) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Décès : toutes causes ; pour causes respiratoires ou pour grippe 2. Passages aux urgences pour syndrome grippal ou grippe sans hospitalisation 3. Hospitalisations : toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe 4. Cas de grippe confirmés en laboratoire 5. Syndromes grippaux ou cas de grippe non confirmés ou consultations pour syndrome grippal
Types d'études	<p>Revue systématique avec méta-analyses de haute qualité méthodologique</p> <p>À défaut, essais randomisés de haute qualité ou études observationnelles comparatives non incluses dans la revue systématique de la littérature</p> <p>Sans limite de date</p>

Annexe 2. Stratégie de recherche documentaire

Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec les chefs de projet.

La recherche a porté sur la période janvier 2020 – février 2025.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- les bases de données Embase et Medline ;
- *the Cochrane Library* ;
- la base d'essais cliniques *Clinical trials* ;
- les sites internet publiant des recommandations ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche dans les bases de données Embase et Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Type d'étude/Sujet		Période de recherche
	Termes utilisés	
Vaccins grippe		
Tolérance chez les personnes âgées		01/2020 – 02/2025
Étape 1	((ti(influenza PRE/0 vaccine*) OR ti(influenza PRE/0 vaccination*) OR ti(flu PRE/0 vaccination*) OR MJMESH.EXACT("Influenza Vaccines") OR MJEMB.EXACT("influenza vaccine")) AND (ti(high PRE/0 dose) OR ti(quadrivalent) OR ti(trivalent))) OR ti,if,tndrug(fluzone*) OR ti,if,tndrug(efluelda) OR ti,if,tndrug(TIV-HD) OR ti,if,tndrug(QIV-HD) OR ti,if,tndrug(IIV3-HD) OR ti,if,tndrug(IIV4-HD) OR ti,if,tndrug(QIV-SD) OR ti,if,tndrug(IIV4-SD) OR ti,if,tndrug(FLUARIXTETRA) OR ti,if,tndrug(VAXIGRIPTETRA) OR ti,if,tndrug(INFLUVAC TETRA) OR ti,if,tndrug(fluarix) OR ti,if,tndrug(vaxigrip) OR ti,if,tndrug(influvac*) OR ti,if,tndrug("MF59-adjuvanted inactivated influenza vaccine") OR ti,if,tndrug(allIV) OR ti,if,tndrug(flud*) OR ti,if(inactivated influenza vaccine*))	
AND		
Étape 2	MJMESH.EXACT("Drug Tolerance") OR MJMESH.EXACT("Immune Tolerance") OR MJEMB.EXACT("drug tolerability") OR MJEMB.EXACT("drug tolerance") OR	

	EMB.EXACT("drug tolerability") OR ti,if(allergic PRE/0 reaction*) OR ti,if(anaphylaxis) OR ti(safety) OR ti,if(adverse PRE/0 effect*) OR ti,if(adverse PRE/0 reaction*) OR ti,if(adverse PRE/0 event*) OR ti,if(side PR/0 effect*) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("adverse event") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("adverse drug reaction") OR MESH.EXACT("Adverse Drug Reaction Reporting Systems") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions") OR ti,if(Hypersensitivity) OR ti,if(tolerance) OR ti,if(tolerability) OR MESH.EXACT("Pneumococcal Vaccines -- adverse effects") OR EMB.EXACT("Pneumococcus vaccine -- side effect") OR EMB.EXACT("conjugate vaccine -- side effect") OR MESH.EXACT("Vaccines, Conjugate -- adverse effects")	
AND		
Étape 3	ti,if(old*) OR ti,if(aged) OR ti,if(elderly) OR EMB.EXACT("aged") OR MESH.EXACT("Aged, 80 and over") OR MESH.EXACT("Aged")	
Efficacité chez les personnes âgées		01/2020 – 02/2025
Étape 1		
AND		
Étape 3		
AND		
Étape 4	MESH.EXACT("Relative Biological Effectiveness") OR MJEMB.EXACT("drug efficacy") OR ti,if(efficacy) OR ti,if(effective) OR ti,if(effectiveness) OR ti,if(effectivity) OR ti,if(efficiency) OR ti,if(protection) OR MJMESH.EXACT("Vaccine Efficacy") OR MJEMB.EXACT("clinical effectiveness") OR MJEMB.EXACT("vaccine effectiveness +") OR ti,if("waning immunity") OR ti,if("diminished immunity") OR ti,if("waning effectiveness") OR ti,if("immunity persistence") OR ti,if("vaccine waning")	
Adjuvant MF 59 Efficacité		01/1993 – 02/2025
Étape 5	TI,IF,TNDRUG(efluelda) OR TI,IF,TNDRUG(fluzone) OR ti,if(inactivated flu vaccine) OR ti,if(inactivated influenza vaccine) OR (MESH.EXACT("Vaccines, Inactivated") AND MESH.EXACT("Influenza Vaccines")) OR (EMB.EXACT("influenza vaccine") AND EMB.EXACT("inactivated vaccine"))	
AND		
Étape 6	TI,IF,TNDRUG,AB(MF59)	
AND		
Étape 4		
Acceptabilité de la vaccination antigrippale en France		01/2010 – 02/2025
Étape 7	MESH.EXACT("Influenza Vaccines") OR EMB.EXACT("influenza vaccine") OR ti(influenza PRE/0 vaccine*) OR ti(influenza PRE/0 vaccination*) OR ti(flu PRE/0 vaccination*) OR ti(flu PRE/0 vaccine*)	

AND		
Étape 8	ti(injection PRE/0 rejection) OR ti(refusal) OR ti(hesitancy) OR ti(trust) OR ti,if,ab(acceptability)	
AND		
Étape 9	ti,if(france) OR ti,if(french) OR MESH.EXACT("France") OR EMB.EXACT("France")	
Acceptabilité de la vaccination antigrippale chez les personnes âgées		01/2010 – 02/2025
Étape 7		
AND		
Étape 8		
AND		
Étape 3		
Acceptabilité des vaccins antigrippe		01/2020 – 02/2025
Étape 10	((ti(influenza PRE/0 vaccine*) OR ti(influenza PRE/0 vaccination*) OR ti(flu PRE/0 vaccination*) OR MJMESH.EXACT("Influenza Vaccines") OR MJEMB.EXACT("influenza vaccine")) AND (ti(high PRE/0 dose) OR ti(quadrivalent) OR ti(trivalent))) OR ti,if,tndrug(fluzone*) OR ti,if,tndrug(efluelda) OR ti,if,tndrug(TIV-HD) OR ti,if,tndrug(QIV-HD) OR ti,if,tndrug(IIV3-HD) OR ti,if,tndrug(IIV4-HD) OR ti,if,tndrug(QIV-SD) OR ti,if,tndrug(IIV4-SD) OR ti,if,tndrug(FLUARIXTETRA) OR ti,if,tndrug(VAXIGRIPTETRA) OR ti,if,tndrug(INFLUVAC TETRA) OR ti,if,tndrug(fluarix) OR ti,if,tndrug(vaxigrip) OR ti,if,tndrug(influvac*) OR MESH.EXACT("Influenza Vaccines") OR EMB.EXACT("influenza vaccine") OR ti(influenza PRE/0 vaccine*) OR ti(influenza PRE/0 vaccination*) OR ti(flu PRE/0 vaccination*) OR ti(flu PRE/0 vaccine*))	
AND		
Étape 8		

Sites internet consultés

Dans le cadre de ce travail, les sites suivants ont été consultés.

En langue française :

- Académie nationale de médecine
- Agence de la santé publique du Canada
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM
- Assistance publique-Hôpitaux de Paris – APHP
- Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMef
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé Belgique – KCE
- Centre national de la recherche scientifique – CNRS
- Collège national des généralistes enseignants – CNGE
- Comité consultatif national d'éthique – CCNE

- Comité consultatif national de l'immunisation Canada – CCNI
- Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques – DREES
- Eurosurveillance
- Haut Conseil de la santé publique – HCSP
- Haute Autorité de santé – HAS
- Infovac
- Institut de recherche et de documentation en économie de la santé – IRDES
- Institut national de la santé et de la recherche médicale – INSERM
- Institut national de santé publique du Québec – INSPQ
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
- Ministère de la Santé et des Services sociaux Québec
- Ministère des Solidarités et de la Santé – France
- Office fédéral de la santé publique – Suisse – OFSP
- Santé Canada
- Santé publique France – SPF
- Santé publique Ontario
- Service public fédéral Belgique – SPF

Autres langues :

- *Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP*
- *Agency for Healthcare Research and Quality's – AHRQ*
- *Australian Commission on Safety and Quality in Health Care*
- *Australian Technical Advisory Group on Immunisation – ATAGI*
- *Bunderministerium Austria*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*
- *Centers for Disease Control and Prevention – CDC*
- *Centre for Reviews and Dissemination databases – CRD*
- *Clinical trials*
- *Danish Health Authority*
- *Department of Health – Australian Government*
- *Department of Health – South Africa*
- *European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC*
- *European Medicines Agency – EMA*
- *European Network for Health Technology Assessment – EuNetHTA*
- *Food and Drug Administration – FDA*
- *Global research database*
- *Government of Canada*
- *Guidelines International Network – GIN*
- *Health Information and Quality Authority – HIQA*
- *International Society for Quality in Health Care – ISQUA*
- *Joint Committee on Vaccination and Immunisation – UK – JCVI*
- *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA*
- *Ministerio de Salud Brésil*
- *Ministerio de Salud Chili*

- *Ministerio de Salud de la Nacion Argentina*
- *Ministerio de Sanidad Espagne*
- *Ministero della Salute Italie*
- *Ministry of Health – New Zealand*
- *National Advisory Committee on Immunization – NACI*
- *National Health Services – NHS*
- *National Immunisation Office – HSE*
- *National Immunization Technical Advisory Groups – NITAG*
- *National Institute for Health and Care Excellence – NICE*
- *National Institute for Public Health and the Environment – RIVM*
- *National Institute for Public Health and the Environment Pays-Bas*
- *National Institute of Public Health – NIPH*
- *National Institutes of Health – NIH*
- *Pan American Health Organization – PAHO*
- *Public Health England – PHE*
- *Robert Koch Institute Ständige Impfkommission – STIKO*
- *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization – SAGE*
- *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU)*
- *Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (Finnish Institute for Health and Welfare) – THL*
- *United Kingdom Health Security Agency – UKHSA*
- *World Health Organization – WHO*

Références bibliographiques

1. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2024. Paris: Ministère de la santé et de l'accès aux soins; 2024. <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
2. Institut Pasteur. Grippe [En ligne]. Paris: Institut Pasteur; 2019. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe>
3. Santé publique France. La grippe, une épidémie saisonnière. Saint-Maurice: SPF; 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/articles/la-grippe-une-epidemie-saisonniere>
4. Santé publique France. Fardeau de la grippe en France métropolitaine : bilan des données de surveillance des épidémies de 2011-2012 à 2021-2022. Saint-Maurice: SPF; 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/rapport-synthese/fardeau-de-la-grippe-en-france-metropolitaine-bilan-des-donnees-de-surveillance-lors-des-epidemies-2011-12-a-2021-22>
5. Santé publique France. Infections respiratoires aiguës. Édition nationale. Semaine 10 (3 au 9 mars 2025). Saint-Maurice: SPF; 2025. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19--bulletin-du-12-mars-2025>
6. Santé publique France, Ministère de la santé et de l'accès aux soins, Caisse nationale de l'assurance maladie. Face à la circulation active des virus de la grippe, la campagne de vaccination contre la grippe est prolongée jusqu'au 28 février 2025. Communiqué de presse. Saint-Maurice: SPF; 2025. <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2025/face-a-la-circulation-active-des-virus-de-la-grippe-la-campagne-de-vaccination-contre-la-grippe-est-prolongee-jusqu-au-28-fevrier-2025>
7. Santé publique France. Données de couverture vaccinale grippe par groupe d'âge [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2024. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-grippe-par-groupe-d-age>
8. Haute Autorité de Santé. Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Évaluation de la pertinence de l'extension de la vaccination chez les enfants sans comorbidité. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3411104/fr/revision-de-la-strategie-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-vaccination-chez-les-enfants-sans-comorbidite-argumentaire
9. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season. Geneva: WHO; 2024. <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season>
10. European Medicines Agency. Replacement of quadrivalent seasonal influenza vaccines with trivalent vaccines in the EU. Amsterdam: EMA; 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/replacement-quadrivalent-seasonal-influenza-vaccines-trivalent-vaccines-eu_en.pdf
11. Haute Autorité de Santé. Vaccin antigrippal EFLUELDA. Transition du vaccin antigrippal EFLUELDA, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3590204/fr/vaccin-efluelda-transition-du-vaccin-antigrippal-efluelda-a-une-forme-trivalente-dans-la-strategie-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere
12. Haute Autorité de Santé. Vaccin antigrippal VAXIGRIP. Transition du vaccin antigrippal VAXIGRIP, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3590218/fr/vaccin-antigrippal-vaxigrip-transition-du-vaccin-antigrippal-vaxigrip-a-une-forme-trivalente-contre-la-grippe-saisonniere-avis
13. Haute Autorité de Santé. Vaccin antigrippal FLUAD. Transition du vaccin antigrippal FLUAD, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3590174/fr/vaccin-antigrippal-fluad-transition-du-vaccin-antigrippal-a-une-forme-trivalente-contre-la-grippe-saisonniere
14. Haute Autorité de Santé. Vaccin antigrippal INFLUVAC. Transition du vaccin antigrippal INFLUVAC, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3574059/fr/transition-du-vaccin-antigrippal-influvac-de-sa-forme-quadrivalente-a-une-forme-trivalente-dans-la-strategie-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-avis
15. Haute Autorité de Santé. Vaccin antigrippal FLUCELVAX. Transition du vaccin antigrippal FLUCELVAX, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3590224/fr/vaccin-antigrippal-flucelvax-transition-du-vaccin-antigrippal-a-une-forme-trivalente-contre-la-grippe-saisonniere-avis
16. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. INFLUVAC, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin grippal inactivé à antigènes de surface. Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2024. <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63156183&ty pedoc=R&ref=R0423194.htm>
17. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. VAXIGRIP suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin grippal trivalent (inactivé, à virion fragmenté). Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2024. <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69675854&ty pedoc=R&ref=R0426900.htm>
18. Agence européenne des médicaments. Flucelvax suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin antigrippal inactivé (antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2024.

https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/flucelvax-epar-product-information_fr.pdf

19. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. EFLUELDA, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin grippal trivalent (inactivé, à virion fragmenté), 60 microgrammes HA/souche. Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2024. <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62048742&typedoc=R&ref=R0426151.htm>

20. US Food and Drug Administration. Fluzone High-Dose (influenza vaccine). Injectable suspension, for intramuscular use, 2024-2025 formula. Silver Spring: FDA; 2009. <https://www.fda.gov/media/139731/download?attachment>

21. US Food and Drug Administration. FDA approves first seasonal influenza vaccine containing an adjuvant. Updated november 25, 2015 [En ligne]. Silver Spring: FDA; 2015. <https://www.ahdbonline.com/web-exclusives/fda-approvals/fda-approves-first-seasonal-influenza-vaccine-containing-an-adjuvant>

22. Agence européenne des médicaments. Flud suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2024. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/flud-epar-product-information_fr.pdf

23. World Health Organization. Prevention and control of influenza pandemics and annual epidemics. Fifty-sixth World Health Assembly, 28 may 2003. Geneva: WHO; 2003. https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA56/ea56r19.pdf

24. Conseil de l'Union européenne. Recommandation du Conseil du 22 décembre 2009 concernant la vaccination contre la grippe saisonnière. Journal Officiel de l'Union européenne 2009:L 348/71-72.

25. Santé publique France. Quelle est la couverture vaccinale contre la grippe des résidents et des professionnels en établissements médico-sociaux ? Point au 3 juillet 2023. Saint-Maurice: SPF; 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/enquetes-etudes/quelle-est-la-couverture-vaccinale-contre-la-grippe-des-residents-et-des-professionnels-en-etablissements-medico-sociaux-point-au-3-juillet-2023>

26. Santé publique France. Vaccination en France. Bilan de la couverture vaccinale en 2023. Saint-Maurice: SPF; 2024. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/vaccination-en-france.-bilan-de-la-couverture-vaccinale-en-2023>

27. Robert Koch Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision beim Robert Koch-Institut 2025. Epidemiol Bull 2025;(4).

28. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Statement on the administration of seasonal influenza vaccines in 2025. Canberra: ATAGI; 2025. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/2025-03/atagi-statement-on-the-administration-of-seasonal-influenza-vaccines-in-2025.pdf>

29. Conseil supérieur de la santé. Vaccination contre la grippe saisonnière : saison hivernale 2024-2025. Avis 9831. Bruxelles: CSS; 2024. <https://www.hgr-css.be/file/download/962ffad6-b162-47ae-9d40-b4bb0f8f02a8/DBrCE9xJ4fdODuOwtwCqgmKJSza06e1IP4xPhS58isl3d.pdf>

30. Comité consultatif national de l'immunisation. Directives supplémentaires sur la vaccination antigrippale chez les adultes de 65 ans et plus. Ottawa: CCNI; 2025. https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-supplemental-guidance-influenza-vaccination-adults-65-years-older/ccni-directives-2024-07-25_v2.pdf

31. Comité consultatif national de l'immunisation. Examen de la littérature sur le vaccin contre la grippe saisonnière à forte dose chez les adultes de 65 ans et plus. Ottawa: CCNI; 2016. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/naci-ccni/assets/pdf/influenza-vaccine-65-plus-vaccin-contre-la-grippe-65-plus-fra.pdf>

32. Statens Serum Institut. Autumn vaccination program against influenza and COVID-19, 2024/2025. Updated 3 october 2024 [En ligne]. Copenhagen: SSI; 2024. <https://en.ssi.dk/news/epi-news/2024/no-39---2024>

33. Advisory Committee on Immunization Practices, Grohskopf LA, Ferdinands JM, Blanton LH, Broder KR, Loehr J. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024-25 influenza season. MMWR Recomm Rep 2024;73(5). <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7305a1>

34. Finnish Medicines Agency. Influenza vaccinations [En ligne]. Helsinki: Fimea; 2024. https://fimea.fi/en/for_public/influenza/influenza-vaccinations

35. National Immunisation Advisory Committee. Chapter 11 Influenza. Dans: National Immunisation Advisory Committee, ed. Immunisation Guidelines for Ireland. Dublin: NIAC; 2024. <https://www.rcpi.ie/healthcare-leadership/niac/immunisation-guidelines-for-ireland>

36. Health Products Regulatory Agency. Eflueda suspension for injection in pre-filled syringe Trivalent influenza vaccine (split virion, inactivated), 60 micrograms HA / strain [En ligne]. Dublin: HPRa; 2024. <https://www.hpra.ie/find-a-medicine/for-human-use/authorised-medicines/details/42192>

37. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagioni 2024-2025. Roma: Ministero della Salute; 2024. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2024&codLeg=100738&parte=1%20&serie=null>

38. Norwegian Institute of Public Health. Vaccine recommendations for influenza season 2024-2025. Updated 15.08.2024 [En ligne]. Oslo: NIPH; 2024. <https://www.fhi.no/en/va/influenza-vaccine/about-seasonal-influenza-vaccine/#groups-recommended-to-take-the-influenza-vaccine>

39. Immunisation Advisory Centre. Influenza immunisation programme [En ligne]. Auckland: Immunisation Advisory Centre; 2025. <https://www.immune.org.nz/immunisation/programmes/influenza>

40. Immunisation Advisory Centre. Influenza vaccine. Auckland: Immunisation Advisory Centre; 2025. <https://www.immune.org.nz/vaccine/influenza-vaccine>
41. Comité sur l'immunisation du Québec. Avis complémentaire sur le choix des vaccins influenza pour l'immunisation des personnes âgées et vulnérables durant la saison 2024-2025 au Québec. Québec: CIQ; 2024. <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3509-Avis-choix-vaccins-influenza-immunisation-%20personn.pdf>
42. Direcția de Sănătate Publică a Județului Neamț. Vaccinarea antigripală, sezonul 2024-2025 [En ligne]. Piatra Neamț: Direcția de Sănătate Publică a Județului Neamț; 2024. <http://www.sant.ro/informatii-utile/prevenire-si-control-boli-transmisibile/infectiile-respiratorii-acute-gripa-si-a-infectiile-respiratorii-acute-severe-sari/vaccinarea-antigripala-sezonul-2024-2025>
43. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. JCVI statement on influenza vaccines for 2025 to 2026. Updated 3 december 2024. London: JCVI; 2024. <https://www.gov.uk/government/publications/flu-vaccines-2025-to-2026-jcvi-advice/jcvi-statement-on-influenza-vaccines-for-2025-to-2026>
44. Office fédéral de la santé publique. La vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée. Berne: OFSP; 2025. <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/infektionskrankheiten/grippe/empfehlung-grippeimpfung-kurz.pdf.download.pdf/empfehlungen-grippeimpfung-kurz-fr.pdf>
45. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om influensavaccination till riskgrupper. Solna: Folkhälsomyndigheten; 2024. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/af9f68e3cb324aaf818f8e7d53132090/rekommendationer-influensavaccination-riskgrupper.pdf>
46. Robert Koch Institut. STIKO: aktualisierung der influenza-impfempfehlung für personen im alter von ≥60 jahren. Epidemiol Bull 2021;(1).
47. Robert Koch Institut. STIKO: anpassung der empfehlung zur saisonalen influenza-impfung für personen ≥60 jahre. Epidemiol Bull 2024;(44).
48. Comité sur l'immunisation du Québec. Choix des vaccins à utiliser dans le programme de vaccination contre l'influenza au Québec. Québec: CIQ; 2018. https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2482_vaccins_programme_vaccination_influenza.pdf
49. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Advice on influenza vaccines for 2019/20. London: JCVI; 2018. <https://app.box.com/s/t5ockz9bb6xw6t2mrrzb144njplimfo0/file/334815965677>
50. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Draft minute of the teleconference held on friday 14 september 2018. London: JCVI; 2018. <https://app.box.com/s/njxjb2xn9zom2c8e8hsiqx8fqx0oykxo/file/349905031141>
51. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Advice on influenza vaccines for 2020/21. London: JCVI; 2019. <https://app.box.com/s/t5ockz9bb6xw6t2mrrzb144njplimfo0/file/529004924372>
52. Haut conseil de la santé publique. Avis du 28 mars 2014 relatif à l'efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière notamment chez les personnes âgées et à la place de la vaccination des professionnels de santé dans la stratégie de prévention de la grippe. Paris: HCSP; 2014. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=424>
53. Santé publique France. Grippe [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2025. <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Grippe>
54. Centers for Disease Control and Prevention. CDC seasonal flu vaccine effectiveness studies [En ligne]. Atlanta: CDC; 2024. <https://www.cdc.gov/flu-vaccines-work/php/effectiveness-studies/index.html>
55. Rondy M, Kissling E, Emborg HD, Gherasim A, Pebody R, Trebbien R, *et al.* Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies. Euro Surveill 2018;23(9):18-00086. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2018.23.9.18-00086>
56. Kissling E, Pozo F, Martínez-Baz I, Buda S, Vilcu AM, Domegan L, *et al.* Influenza vaccine effectiveness against influenza A subtypes in Europe: results from the 2021-2022 I-MOVE primary care multicentre study. Influenza Other Respir Viruses 2023;17(1):e13069. <http://dx.doi.org/10.1111/irv.13069>
57. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012;12(1):36-44. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(11\)70295-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(11)70295-x)
58. Blanquart F, Vieillefond V, Visseaux B, Abou Chakra CN, Nunes MC, Jacques A, *et al.* Influenza vaccine effectiveness against detected infection in the community, France, october 2024 to february 2025. Euro Surveill 2025;30(7):2500074. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2025.30.7.2500074>
59. Surveillance de la grippe en France, saison 2021-2022. Bull Epidémiol Hebdo 2022;(21):362-75.
60. Réseau sentinelles, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Sorbonne université. Bilan d'activité 2022. Janvier à décembre 2022. Paris: IPLESP; 2022. <https://www.sentiweb.fr/document/6012>
61. Réseau sentinelles, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Sorbonne université. Bilan d'activité 2023. Janvier à décembre 2023. Paris: IPLESP; 2023. <https://www.sentiweb.fr/document/6289>
62. Rose AM, Lucaccioni H, Marsh K, Kirsebom F, Whitaker H, Emborg HD, *et al.* Interim 2024/25 influenza vaccine effectiveness: eight European studies, september 2024 to january 2025. Euro Surveill 2025;30(7):2500102. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2025.30.7.2500102>
63. Haute Autorité de Santé. FLUARIXTETRA, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté. B/1 seringue

préremplie (CIP : 34009 274 425 9 9). B/1 seringue préremplie avec aiguille sertie (CIP : 34009 274 426 5 0). Avis de la Commission de la transparence du 20 mai 2015. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2040107/fr/fluarixtetra-20052015-avis-ct-14187

64. Haute Autorité de Santé. INFLUVAC TETRA, suspension injectable en seringue préremplie. B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL avec aiguille attachée (CIP : 34009 301 177 2 1). Avis de la Commission de la transparence du 22 novembre 2017. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2818507/fr/influvac-tetra-22112017-avis-ct16544

65. Haut conseil de la santé publique. Avis du 9 septembre 2016 relatif à l'utilisation des vaccins quadrivalents inactivés contre la grippe saisonnière. Paris: HCSP; 2016.

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=575>

66. Chyderiotis S, Gautier A, Jestin C. Perceptions et comportements des 65-75 ans vis-à-vis de la vaccination contre la grippe saisonnière en France en 2016. Bull Epidemiol Hebd 2017;(22):476-81.

67. Vaux S, Gautier A, Fonteneau L, Gault G, Gagnière B, Soullier N, Parent du Châtelet I. Couverture vaccinale contre la grippe chez les personnes de 65 à 85 ans et étude des déterminants, enquête nationale, Baromètre de Santé publique France 2021. Bull Epidemiol Hebd 2025;(2):16-23.

68. Haut conseil de la santé publique. Efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées et les professionnels de santé. Paris: HCSP; 2014.

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=424>

69. Haute Autorité de Santé, Académie nationale de médecine. La vaccination des seniors. Colloque. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-12/dossier_participant_colloque_2024_anm_has_vaccination_des_seniors.pdf

70. 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. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3186427/fr/reco-place-du-vaccin-quadrivalent-haute-dose-efluelda-dans-la-strategie-de-vaccination

71. Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, *et al.* Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: a systematic review and meta-analysis. Vaccine 2017;35(21):2775-80.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.092>

72. Lee JK, Lam GK, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, *et al.* Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Vaccines 2018;17(5):435-43.

<http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2018.1471989>

73. 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.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1315727>

74. 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(9):738-46.

[http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30235-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30235-7)

75. Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, Lu Y, Maurer A, Foppa IM, *et al.* Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. Lancet Infect Dis 2015;15(3):293-300.

[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(14\)71087-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(14)71087-4)

76. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman JA, Forshee R, Qiang Y, Wernecke M, *et al.* Statin use and risks of influenza-related outcomes among older adults receiving standard-dose or high-dose influenza vaccines through Medicare during 2010-2015. Clin Infect Dis 2018;67(3):378-87.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy100>

77. Richardson DM, Medvedeva EL, Roberts CB, Linkin DR. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination in community-dwelling veterans. Clin Infect Dis 2015;61(2):171-6.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ261>

78. Shay DK, Chillarige Y, Kelman J, Forshee RA, Foppa IM, Wernecke M, *et al.* Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines among US Medicare beneficiaries in preventing postinfluenza deaths during 2012-2013 and 2013-2014. J Infect Dis 2017;215(4):510-7.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw641>

79. Young-Xu Y, van Aalst R, Mahmud SM, Rothman KJ, Snider JT, Westreich D, *et al.* Relative vaccine effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines among Veterans Health Administration patients. J Infect Dis 2018;217(11):1718-27.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiy088>

80. Young-Xu Y, Snider JT, van Aalst R, Mahmud SM, Thommes EW, Lee JK, *et al.* Analysis of relative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines using an instrumental variable method. Vaccine 2019;37(11):1484-90.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.01.063>

81. Robison SG, Thomas AR. Assessing the effectiveness of high-dose influenza vaccine in preventing hospitalization among seniors, and observations on the limitations of effectiveness study design. Vaccine 2018;36(45):6683-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.09.050>

82. Lu Y, Chillarige Y, Izurieta HS, Wei Y, Xu W, Lu M, *et al.* Effect of age on relative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines among US Medicare beneficiaries aged ≥65 years. J Infect Dis 2019;220(9):1511-20.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiz360>

83. Haute Autorité de Santé. EFLUELDA. Immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus pour la prévention de la grippe. Avis d'efficience. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213028/fr/efluelda-25062020-avis-efficience
84. Haute Autorité de Santé. EFLUELDA, suspension injectable en seringue préremplie. Première évaluation. Avis de la Commission de la transparence du 24 juin 2020. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191302/fr/efluelda-24062020-avis-ct18616
85. Bricout H, Levant MC, Assi N, Crépey P, Descamps A, Mari K, *et al.* The relative effectiveness of a high-dose quadrivalent influenza vaccine versus standard-dose quadrivalent influenza vaccines in older adults in France: a retrospective cohort study during the 2021-2022 influenza season. *Clin Microbiol Infect* 2024;30(12):1592-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2024.08.012>
86. Doyle JD, Beacham L, Martin ET, Talbot HK, Monto A, Gaglani M, *et al.* Relative and absolute effectiveness of high-dose and standard-dose influenza vaccine against influenza-related hospitalization among older adults-United States, 2015-2017. *Clin Infect Dis* 2021;72(6):995-1003.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa160>
87. European Centre for Disease Prevention and Control. 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. Stockholm: ECDC; 2024.
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Systematic-review-update-enhanced-seasonal%20flu-vaccines.pdf>
88. Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Salamand C, Loiacono MM, *et al.* A pragmatic randomized feasibility trial of influenza vaccines. *NEJM Evid* 2023;2(2):EVIDoA2200206.
<http://dx.doi.org/10.1056/EVIDoA2200206>
89. Johansen ND, Modin D, Skaarup KG, Nealon J, Samson S, Dufournet M, *et al.* Effectiveness of high-dose versus standard-dose quadrivalent influenza vaccine against recurrent hospitalizations and mortality in relation to influenza circulation: a post-hoc analysis of the DANFLU-1 randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect* 2024;30(11):1453-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2024.01.017>
90. Lee JK, Lam GK, 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-A35.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.004>
91. Lee JK, Lam GK, Yin JK, Loiacono MM, Samson SI. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: systematic review and meta-analysis update. *Vaccine X* 2023;14:100327.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvacx.2023.100327>
92. Paudel M, Mahmud S, Buikema A, Korrer S, van Voorhis D, Brekke L, *et al.* Relative vaccine efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in preventing probable influenza in a Medicare Fee-for-Service population. *Vaccine* 2020;38(29):4548-56.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.020>
93. Skaarup KG, Lassen MC, Modin D, Johansen ND, Loiacono MM, Harris RC, *et al.* The relative vaccine effectiveness of high-dose vs standard-dose influenza vaccines in preventing hospitalization and mortality: a meta-analysis of evidence from randomized trials. *J Infect* 2024;89(1):106187.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106187>
94. Young-Xu Y, Thornton Snider J, Mahmud SM, Russo EM, van Aalst R, Thommes EW, *et al.* High-dose influenza vaccination and mortality among predominantly male, white, senior veterans, United States, 2012/13 to 2014/15. *Euro Surveill* 2020;25(19):1900401.
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2020.25.19.1900401>
95. Yaron S, Yechezkel M, Yamin D, Razi T, Borochoy I, Shmueli E, *et al.* Incremental benefit of high dose compared to standard dose influenza vaccine in reducing hospitalizations. *NPJ Vaccines* 2025;10:3.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41541-025-01065-5>
96. Haute Autorité de Santé. Utilisation du vaccin FLUAD TETRA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes de 65 ans et plus. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3300824/fr/fluad-tetra-dans-la-strategie-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-chez-les-personnes-de-65-ans-et-plus-recommandation
97. Haute Autorité de Santé. FLUAD TETRA, suspension injectable en seringue préremplie. Première évaluation. Avis de la Commission de la transparence du 1er décembre 2021. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3313596/fr/fluad-tetra-01122021-avis-ct19383
98. O Murchu E, Comber L, Jordan K, Hawkshaw S, Marshall L, O'Neill M, *et al.* Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of MF59(®) adjuvanted seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals ≥18 years of age. *Rev Med Virol* 2023;33(3):e2329.
<http://dx.doi.org/10.1002/rmv.2329>
99. Coleman BL, Sanderson R, Haag MD, McGovern I. Effectiveness of the MF59-adjuvanted trivalent or quadrivalent seasonal influenza vaccine among adults 65 years of age or older, a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2021;15(6):813-23.
<http://dx.doi.org/10.1111/irv.12871>
100. Gärtner BC, Weinke T, Wahle K, Kwetkat A, Beier D, Schmidt KJ, *et al.* Importance and value of adjuvanted influenza vaccine in the care of older adults from a European perspective: a systematic review of recently published literature on real-world data. *Vaccine* 2022;40(22):2999-3008.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.04.019>
101. Gravenstein S, McConeghy KW, Saade E, Davidson HE, Canaday DH, Han L, *et al.* Adjuvanted influenza vaccine and influenza outbreaks in US nursing homes: results from a pragmatic cluster-randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2021;73(11):e4229-e36.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1916>

102. Levin MJ, Divino V, Postma MJ, Pelton SI, Zhou Z, DeKoven M, *et al.* A clinical and economic assessment of adjuvanted trivalent versus standard egg-derived quadrivalent influenza vaccines among older adults in the United States during the 2018-19 and 2019-20 influenza seasons. *Expert Rev Vaccines* 2024;23(1):124-36.
<http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2023.2293237>
103. Imran M, Puig-Barbera J, Ortiz JR, Lopez-Gonzalez L, Dean A, Bonafede M, *et al.* Relative effectiveness of the MF59®-adjuvanted influenza vaccine versus high-dose and non-adjuvanted influenza vaccines in preventing cardiorespiratory hospitalizations during the 2019-2020 US influenza season. *Influenza Other Respir Viruses* 2024;18(4):e13288.
<http://dx.doi.org/10.1111/irv.13288>
104. Boikos C, McGovern I, Ortiz JR, Puig-Barberà J, Versage E, Haag M. Relative vaccine effectiveness of adjuvanted trivalent influenza vaccine over three consecutive influenza seasons in the United States. *Vaccines* 2022;10(9):1456.
<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines10091456>
105. Pott H, Andrew MK, Shaffelburg Z, Nichols MK, Ye L, ElSherif M, *et al.* Vaccine effectiveness of non-adjuvanted and adjuvanted trivalent inactivated influenza vaccines in the prevention of influenza-related hospitalization in older adults: a pooled analysis from the Serious Outcomes Surveillance (SOS) Network of the Canadian Immunization Research Network (CIRN). *Vaccine* 2023;41(42):6359-65.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.08.070>
106. Domnich A, Icardi G, Panatto D, Scarpaleggia M, Trombetta CS, Ogliastro M, *et al.* Influenza epidemiology and vaccine effectiveness during the 2023/2024 season in Italy: a test-negative case-control study. *Int J Infect Dis* 2024;147:107202.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107202>
107. Amaral de Avila Machado M, Moura CS, Abrahamowicz M, Ward BJ, Pilote L, Bernatsky S. Relative effectiveness of influenza vaccines in elderly persons in the United States, 2012/2013-2017/2018 seasons. *NPJ Vaccines* 2021;6:108.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41541-021-00373-w>
108. Lapi F, Domnich A, Marconi E, Rossi A, Cricelli C. Adjuvanted versus non-adjuvanted standard-dose influenza vaccines in preventing all-cause hospitalizations in the elderly: a cohort study with nested case-control analyses over 18 influenza seasons. *Expert Rev Vaccines* 2022;21(11):1647-53.
<http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2022.2115362>
109. Domnich A, de Waure C. Comparative effectiveness of adjuvanted versus high-dose seasonal influenza vaccines for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2022;122:855-63.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2022.07.048>
110. Boikos C, Fischer L, O'Brien D, Vasey J, Sylvester GC, Mansi JA. Relative effectiveness of adjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine versus egg-derived quadrivalent inactivated influenza vaccines and high-dose trivalent influenza vaccine in preventing influenza-related medical encounters in US adults ≥ 65 years during the 2017-2018 and 2018-2019 influenza seasons. *Clin Infect Dis* 2021;73(5):816-23.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab152>
111. Imran M, Puig-Barbera J, Ortiz JR, Fischer L, O'Brien D, Bonafede M, *et al.* Relative effectiveness of MF59 adjuvanted trivalent influenza vaccine vs nonadjuvanted vaccines during the 2019-2020 influenza season. *Open Forum Infect Dis* 2022;9(5):ofac167.
<http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofac167>
112. Imran M, Mills CW, McDermott KW, Dean A, Bogdanov A, McGovern I, *et al.* Relative effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine versus high-dose influenza vaccine in older adults with influenza risk factors during the 2019-2020 US influenza season. *Open Forum Infect Dis* 2024;11(8):ofae459.
<http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofae459>
113. McGovern I, Chastek B, Bancroft T, Webb N, Imran M, Pelton SI, *et al.* Relative vaccine effectiveness of MF59-adjuvanted vs high-dose trivalent inactivated influenza vaccines for prevention of test-confirmed influenza hospitalizations during the 2017-2020 influenza seasons. *Int J Infect Dis* 2024;146:107160.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107160>
114. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Actualisation des recommandations relatives à l'administration concomitante des vaccins contre la Covid-19 et contre la grippe saisonnière. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3451800/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-actualisation-des-recommandations-relatives-a-l-administration-concomitante-des-vaccins-contre-la-covid-19-et-contre-la-grippe-saisonn
115. Haute Autorité de Santé. Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3529741/fr/recommandation-strategie-vaccinale-de-prevention-des-infections-par-le-vrs-chez-l-adulte-age-de-60-ans-et-plus
116. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre les infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus. Evaluation de la co-administration des vaccins contre les infections à VRS avec les vaccins contre la grippe saisonnière et la Covid-19. Avis. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3595623/en/evaluation-de-la-co-administration-des-vaccins-contre-les-infections-a-vrs-avec-les-vaccins-contre-la-grippe-saisonniere-et-la-covid-19-recommandation

Abréviations et acronymes

ADJ	Vaccin contenant l'adjuvant MF59
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CT	Commission de la transparence
CTV	Commission technique des vaccinations
Ehpa	Établissement hospitalier pour personnes âgées
Ehpad	Établissement hospitalier pour personnes âgées dépendantes
ESMS	Établissement social et médico-social
EVr	Efficacité vaccinale relative
HAS	Haute Autorité de santé
HD	Vaccin inactivé hautement dosé
SD	Vaccin inactivé à dose standard
SESPEV	Service évaluation en santé publique et évaluation des vaccins
SMR	Service médical rendu
SpF	Santé publique France

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

