



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

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

Validé par le Collège le 2 février 2023

Descriptif de la publication

Titre	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
Méthode de travail	Recovac
Objectif(s)	Évaluer la pertinence d'étendre la vaccination contre la grippe saisonnière aux enfants sans comorbidité
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	Direction générale de la Santé (DGS)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Roselyne Delaveyne (chef de projet), Dominic Thorrington (chef de projet), Clément Piel (adjoint à la cheffe de service du SESPEV), sous la direction de Patricia Minaya-Flores
Recherche documentaire	Emmanuelle Blondet (documentaliste), Sylvie Lascols (assistante documentaliste), sous la direction de Frédérique Pagès
Auteurs	Roselyne Delaveyne (cheffe de projet), Dominic Thorrington (chef de projet), Élisabeth Rouveix (chargée de projet), Thierry Debord (chargé de projet)
Conflits d'intérêts	néant
Validation	Version du 2 février 2023
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 – février 2023 – ISBN : 978-2-11-167589-6

Sommaire

Synthèse	6
1. Introduction	12
2. Contexte	13
2.1. Les spécificités de la grippe saisonnière	13
2.2. Le fardeau de la grippe saisonnière en France	14
2.2.1.1. Fardeau de la grippe en médecine de ville	17
2.2.1.2. Fardeau de la grippe à l'hôpital pour la grippe A	21
2.2.1.3. Fardeau de la grippe sur la mortalité	27
2.3. Le programme de vaccination contre la grippe saisonnière en France en 2022	30
2.3.1. Les données de couverture vaccinale en France	30
2.3.1.1. Les données observationnelles rapportées par Santé publique France	30
2.3.2. Les vaccins disponibles en France chez l'enfant	32
2.3.2.1. Les vaccins antigrippaux disponibles en France chez l'enfant	32
2.3.2.2. Composition des vaccins antigrippaux	34
2.3.3. État des lieux des données d'immunogénicité selon l'âge, le type de vaccin et le mode d'administration	35
2.3.3.1. Rappels sur les critères d'évaluation de l'immunogénicité chez l'enfant	35
2.3.3.2. Immunogénicité du vaccin Fluarix Tetra	36
2.3.3.3. Immunogénicité du vaccin Vaxigrip Tetra	37
2.3.3.4. Immunogénicité du vaccin Influvac Tetra	37
2.3.3.5. Immunogénicité du vaccin Flucelvax Tetra	38
2.3.3.6. Immunogénicité du vaccin Fluenz Tetra	40
2.3.4. État des lieux des données de tolérance	42
2.3.4.1. Rappels des données RCP	42
2.3.4.2. Données de pharmacovigilance transmises par l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM)	44
2.4. État des lieux des recommandations internationales sur la vaccination antigrippale des enfants sans comorbidité et rationnel	46
2.4.1. Rationnel de la recommandation de vaccination chez les enfants en bonne santé	46
2.4.2. Focus sur le rationnel de la mise en place des recommandations chez l'enfant sans comorbidité	49
2.4.2.1. Angleterre	49

2.4.2.2.	Japon	50
2.4.2.3.	Québec	51
2.4.3.	Focus sur les âges de mise en place de la vaccination dans les pays où elle est recommandée	51
2.4.4.	Focus sur la couverture vaccinale antigrippale atteinte chez les enfants dans les pays où elle est recommandée	52
3.	Méthode	55
3.1.	Grilles PICO des questions d'évaluation	55
3.2.	Identification et sélection de la littérature	55
4.	Résultats de la revue de littérature	57
4.1.	Revue de la littérature sur l'efficacité des programmes de vaccination contre la grippe saisonnière	57
4.1.1.1.	Revue systématique Cochrane	57
4.1.1.2.	Revue systématique (avec méta-analyses) complémentaires publiées entre 2017 et 2022	61
4.1.1.3.	Revue systématique sans méta-analyse	66
4.1.1.4.	Études publiées postérieurement aux méta-analyses sur l'efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière chez l'enfant	69
4.1.1.5.	Limites des études d'efficacité vaccinale	73
4.2.	Revue de la littérature des modélisations quantitatives de l'impact attendu de la vaccination des enfants	75
4.2.1.1.	Impact sur la prévention des infections grippales	75
4.2.1.2.	Impact sur les hospitalisations attribuables à la grippe	77
4.2.1.3.	Impact sur la mortalité attribuable à la grippe	78
4.2.1.4.	L'impact d'une couverture vaccinale faible sur l'impact attendu	79
4.3.	Revue de la littérature des études d'impact observé	80
4.4.	Données médico-économiques	83
4.4.1.	La revue systématique de la littérature effectuée par Boccalini <i>et al.</i> publiée en 2021	84
4.4.1.1.	Le choix de la revue	84
4.4.1.2.	La méthodologie de la revue	84
4.4.1.3.	Les résultats de la revue et leur pertinence pour la situation française actuelle	84
4.4.1.4.	Résultats de la revue systématique de Boccalini <i>et al.</i> de 2021	86
4.4.2.	La revue systématique de la littérature effectuée par la HAS	87
4.4.2.1.	Différences méthodologiques	88
4.4.2.2.	Résultats des évaluations économiques	90

4.4.3. Un focus sur les évaluations économiques en France	94
4.5. Revue de la littérature sur la tolérance et la sécurité	97
4.5.1. Revues systématiques avec ou sans méta-analyse et étude cas-contrôle	97
4.5.2. Focus sur les potentiels effets indésirables graves	100
4.5.2.1. Syndrome de Guillain Barré	100
4.5.2.2. Vascularites	101
4.5.2.3. Asthme	101
4.5.2.4. Données en vie réelle	102
4.6. Revue de la littérature sur l'impact d'une vaccination itérative	103
4.6.1. Revues systématiques	103
4.6.2. Études observationnelles	107
4.7. Revue de la littérature sur l'acceptabilité et les facteurs d'impact sur la couverture vaccinale	109
4.7.1. Impact de l'administration du vaccin antigrippal en deux doses sur la couverture vaccinale	109
4.7.2. Impact de la voie d'administration sur l'acceptabilité de la vaccination	109
4.7.3. Impact des opportunités de vaccination manquées sur la couverture vaccinale	110
4.7.4. Autres facteurs d'impact sur la couverture vaccinale des enfants	111
5. Recommandation vaccinale de la HAS	114
Table des annexes	120
Références bibliographiques	183
Participants	Erreur ! Signet non défini.
Abréviations et acronymes	Abréviations et acronymes
 Abréviations et acronymes	Abréviations et acronymes
	Erreur ! Signet non défini.

Synthèse

La grippe saisonnière touche en moyenne chaque année deux à six millions de personnes en France. Bien que l'ampleur et les conséquences des épidémies saisonnières grippales sur le système de santé soient variables d'une année sur l'autre et difficilement prévisibles, la grippe saisonnière est responsable en moyenne de 9 000 décès chaque année (plus de 90 % des décès sont observés chez des personnes âgées de plus de 65 ans). En France, la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus, pour les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée, y compris pour les enfants à partir de l'âge de 6 mois, et pour certains professionnels, notamment ceux en contact régulier et prolongé avec les personnes à risque de forme sévère de grippe.

Plusieurs pays, européens et non-européens recommandent la vaccination antigrippale chez les enfants et/ou les adolescents en bonne santé, pour limiter leur contribution dans la transmission de la grippe saisonnière. Dans ce contexte, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS en janvier 2022 pour qu'elle évalue l'intérêt de l'extension de la vaccination contre la grippe saisonnière aux enfants sans comorbidité

L'objectif de ce travail est d'évaluer la pertinence de l'intégration dans le calendrier vaccinal d'une vaccination annuelle contre la grippe saisonnière chez tous les nourrissons, enfants et adolescents (soit entre 6 mois et 17 ans révolus).

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

Le fardeau de la grippe en France

Bien que généralement bénigne, la grippe peut être à l'origine de complications, parfois graves voire mortelles. Les estimations fournies par Santé publique France montrent qu'en moyenne chaque année, les données de surveillance en France métropolitaine recensaient plus d'un 1 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. Ces chiffres soulignent l'impact considérable de la grippe saisonnière sur la santé publique. Il est par ailleurs important de noter qu'il est probable que les données issues de la consommation de soins sous-estiment le fardeau réel de la grippe saisonnière puisque tous les épisodes ne donnent pas lieu à un recours systématique aux soins. L'impact de la grippe diffère selon l'âge :

- Les enfants âgés de moins de 15 ans, et plus particulièrement ceux âgés de 2 à 5 ans, sont surreprésentés parmi les gripes et syndromes grippaux vus en consultation de médecine de ville (9 % pour les moins de 2 ans, 19 % pour les 2-5 ans, 15 % pour les 6-14 ans) et aux urgences (14 % pour les moins de 2 ans, 23 % pour les 2-5 ans, 15 % pour les 6-14 ans) ;
- Les adultes âgés de 65 ans ou plus et les enfants âgés de moins de 2 ans sont plus concernés par les formes de grippe nécessitant une hospitalisation (42 % pour les plus de 65 ans, 16 % pour les moins de 2 ans), y compris en réanimation (44 % pour les plus de 65 ans, 4 % pour les moins de 2 ans) ;
- Les adultes âgés de 65 ans et plus sont très nettement surreprésentés parmi les décès attribuables à la grippe. Néanmoins, le nombre estimé de décès liés à la grippe survenant chez les personnes âgées de moins de 65 ans a avoisiné un millier lors de

certaines épidémies au cours de la période d'étude, ce qui représente un volume de décès non négligeable dans cette population.

La couverture vaccinale des personnes à risque

- la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée en 2022 aux personnes âgées de plus de 65 ans et aux personnes à risque de grippe sévère ou compliquée, dont les enfants à partir de l'âge de 6 mois.
- La couverture vaccinale dans ces groupes de population est relativement faible : 12 %-17 % chez les moins de 2 ans, 16 %-23 % chez les 2 à 5 ans, 19 %-32 % chez les 6-14 ans et 19 %-60 % chez les plus de 65 ans ;
- Les enfants étant possiblement impliqués dans la transmission du virus de la grippe, l'extension de la vaccination aux enfants sans comorbidité pourrait permettre de protéger les personnes les plus vulnérables non vaccinées.

La disponibilité en France des vaccins contre la grippe saisonnière

Cinq vaccins tétravalents disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention de la grippe saisonnière chez l'enfant : quatre vaccins inactivés (Fluarix Tetra, Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra, Flucelvax Tetra) et un vaccin vivant atténué (Fluenz Tetra), qui malgré son AMM n'est pas commercialisé en France à ce jour. Ces vaccins doivent être utilisés conformément à leur AMM et sans distinction, la HAS n'ayant pas recommandé préférentiellement un vaccin par rapport à l'autre dans la stratégie vaccinale en vigueur en 2022 chez l'enfant avec comorbidité.

Les données disponibles sur l'efficacité des vaccins contre la grippe saisonnière

Les revues Cochrane concluent à une efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidité en termes de prévention de l'infection par la grippe (efficacité vaccinale de 78 % pour les vaccins vivants atténués, 64 % pour les vaccins inactivés) et du syndrome grippal (efficacité vaccinale de 31 % pour les vaccins vivants atténués, 28 % pour les vaccins inactivés). En ce qui concerne l'impact de la vaccination sur les otites moyennes aiguës les auteurs considèrent que les résultats ne sont pas démontrés ou de faible niveau de preuve. **Que ce soit pour les vaccins vivants atténués ou les vaccins inactivés, il y a peu de données de bonne qualité sur l'efficacité de la vaccination sur les hospitalisations ou les décès ; et notamment aucune conclusion n'est possible quant à l'efficacité vaccinale chez les enfants âgés de moins de 2 ans, comme l'ont souligné les auteurs des revues Cochrane (peu d'essais randomisés chez les enfants de 6 mois à 2 ans) et les revues systématiques avec méta-analyse postérieures à ces revues Cochrane ne distinguent pas les classes d'âge 6 mois-2 ans lorsqu'ils évaluent l'efficacité vaccinale chez l'enfant.**

Les revues systématiques n'intégrant pas de méta-analyse et notamment la revue intégrant les résultats de l'essai multicentrique DRIVE confirment l'efficacité de la vaccination sur la prévention de la grippe chez l'enfant vacciné. L'efficacité vaccinale (vaccins inactivés trivalents ou tétravalent, vaccin trivalent vivant atténué) varie selon les études, les saisons grippales et les pays dont sont issues ces études. La revue systématique la plus récente et ayant inclus 58 essais randomisés publiés entre 1992 et 2020 conclut que, **par rapport au vaccin trivalent inactivé, le vaccin trivalent vivant atténué est plus efficace dans la prévention du nombre de cas de grippe confirmée en laboratoire (RR de grippe (inactivé vs vivant**

atténué) : 0,52 (IC_{95 %} : 0,32-0,82)] dans la réduction de grippe confirmée en laboratoire ; la cohorte finlandaise de DRIVE, qui a suivi 168 020 sujets-années d'enfants âgés de 6 mois à 6 ans, rapporte une efficacité vaccinale contre tous types de grippe de 68 % (IC_{95 %} : 58 %-75 %) pour Fluenz Tetra et de 71 % (IC_{95 %} : 56 %-80 %) pour Vaxigrip Tetra.

Une seule revue avec méta-analyse a été publiée sur l'efficacité indirecte de la vaccination sur les personnes vivant dans l'entourage proche d'un enfant vacciné. L'analyse est multicritère en ce qui concerne les critères d'efficacité et les résultats sont en faveur d'une efficacité de 33 %.

Les données issues des modélisations quantitatives de l'impact attendu

Les modélisations épidémiologiques sur l'impact attendu de la vaccination des enfants sans comorbidité suggèrent que la vaccination a un impact significatif sur le fardeau de la grippe saisonnière dans l'ensemble de la population que ce soit sur le nombre d'infections grippales, le nombre d'hospitalisations ou de décès attribuables à la grippe. L'impact attendu varie naturellement d'une étude à l'autre en fonction des hypothèses retenues dans les modèles, en particulier en termes d'efficacité des vaccins contre l'infection (de 40 % à 100 % selon les études et les scénarios), de tranches d'âges ciblées par la vaccination (6 mois à 17 ans, 2 à 16 ans, 2 à 9 ans), et de couverture vaccinale (de 10 % à 100 %).

Ces modélisations convergent cependant vers un impact positif de la vaccination des enfants sans comorbidité sur le fardeau de la grippe saisonnière dans l'ensemble de la population en ce qui concerne le nombre d'infections grippales, le nombre d'hospitalisations et de décès attribuables à la grippe.

Les modélisations européennes (France, Allemagne, Pays-Bas) ont supposé une couverture vaccinale comprise entre 40 % et 50 % et une efficacité des vaccins tétravalents comprise entre 50 % et 80 %, et ont estimé dans la population pédiatrique et adulte, une diminution des cas de grippe comprise en 18 % et 58 %, des cas d'hospitalisation liée à la grippe comprise entre 17 % et 71 %, une diminution des décès liés à la grippe comprise entre 1 % et 90 %.

La couverture vaccinale la plus faible chez les enfants qui a été prise en compte était de 10 %, ce qui, selon les estimations, réduirait de 10 % le nombre d'infections grippales chez les personnes âgées, avec un vaccin trivalent ou quadrivalent. Les résultats de cette modélisation suggèrent que la vaccination antigrippale des enfants a un impact positif sur le fardeau de la grippe saisonnière, y compris lorsque la couverture vaccinale est faible.

Les données issues de la littérature relatives à l'impact observé

Les études observationnelles d'impact identifiées concernent le Japon, le Royaume-Uni, l'Irlande du Nord et l'Australie.

Le Japon a rapporté que la mortalité attribuable à la pneumonie et à la grippe, ainsi que la mortalité toutes causes confondues, chez les personnes âgées, avaient diminué pendant la durée du programme de vaccination des enfants sans comorbidité, et que le taux de surmortalité avait augmenté après l'arrêt de la vaccination.

L'analyse du programme de vaccination contre la grippe saisonnière des enfants sans comorbidité au Royaume-Uni montre d'une part la faisabilité d'un tel programme qui permet d'obtenir une bonne couverture vaccinale en vaccinant les enfants en milieu scolaire, et d'autre part que le programme a eu un impact positif sur les conséquences liées à la grippe, à la fois

en procurant une protection directe des enfants vaccinés et une protection indirecte d'une plus large population. En Australie, l'évaluation de l'impact des nouveaux programmes de vaccination chez l'enfant a permis de montrer une augmentation du taux de couverture vaccinale sur deux années consécutives, sans différence d'efficacité selon les groupes d'âges et la présence ou absence de comorbidité.

Les évaluations économiques pertinentes pour la situation française concernant la vaccination des enfants sans comorbidité

Les méthodes utilisées pour évaluer l'impact économique potentiel de la vaccination des enfants contre la grippe varient considérablement. Les analyses coût-efficacité et coût-utilité identifiées montrent que la vaccination des enfants contre la grippe peut avoir un RCDR¹ faible, généralement inférieur à tout seuil de coût-efficacité lorsqu'un tel seuil est utilisé, et qu'elle peut être coût-efficace dans certaines circonstances, généralement lorsque les coûts sociétaux plus larges sont inclus dans les coûts du payeur public.

Deux évaluations économiques françaises rapportent les résultats suivants. La première étude estime que le rapport coût/bénéfice de la vaccination des enfants sans comorbidité est inférieur à 2 000 € par vie sauvée en perspective sociétale. La seconde a montré que la vaccination des enfants, même avec une faible couverture vaccinale de 10 %, combinée à la vaccination des adultes à risque avec le taux de couverture observé aujourd'hui, aurait une probabilité supérieure à 50 % (jusqu'à environ 90 %) d'avoir un RCDR inférieur à 15 000 € par QALY dans la perspective du payeur public.

La tolérance et sécurité des vaccins disponibles

Les données de pharmacovigilance des vaccins contre la grippe chez l'enfant disponibles en France (Fluarix Tetra, Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra, Flucelvax Tetra et Fluenz Tetra) ne montrent aucun signal particulier de tolérance. Les données de sécurité disponibles au niveau européen et mondial chez les enfants ne font état d'aucun signal de sécurité particulier. Le profil de sécurité des vaccins contre la grippe dans la population des 6 mois à 17 ans en population générale correspondent à leurs RCP respectifs.

Les données de tolérance et de sécurité issues de la littérature

Les conclusions des méta-analyses et des revues systématiques de la littérature publiées entre 2015 et 2021 et portant sur des études de pharmaco-épidémiologie conduites dans différentes populations d'enfants et adolescents sans comorbidités et sur des essais randomisés contrôlés sont toutes concordantes. Elles montrent que les vaccins contre la grippe sont bien tolérés, qu'il s'agisse des vaccins inactivés ou des vaccins vivants atténués, avec des données similaires à celles signalées dans les RCP des différents vaccins (i.e. douleur au site d'injection, irritabilité, perte d'appétit, maux de tête, etc.). Les événements indésirables les plus fréquents (≈10 % des cas) sont bénins, à type de réactions loco-régionales au point d'injection (pour les vaccins injectables [douleur, rougeur, gonflement]) ou spécifiques aux vaccins vivants atténués administrés par voie nasale (rhinorrhée, congestion nasale, épisode de respiration sifflante). Des signes généraux sont également observés quels que soient le type de vaccin (1 %-10 % des cas [fièvre, asthénie, myalgies]).

¹ Ratios différentiels coût-résultat ou ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*)

Concernant le questionnement sur le risque de syndrome de Guillain Barré et la vaccination contre la grippe saisonnière, **les méta-analyses et des revues de la littérature récentes montrent que la survenue de syndrome de Guillain Barré après une vaccination contre la grippe saisonnière est un événement extrêmement rare, dont la fréquence est similaire à celle observée après d'autres vaccinations**

La population pédiatrique ne semble pas concernée par le risque de survenue de vascularite après une vaccination antigrippale, ce risque étant extrêmement rare. L'utilisation des vaccins vivants atténués administrés par voie intranasale n'est pas associée à un surrisque de développement de maladie asthmatique.

Les données disponibles concernant l'acceptabilité des parents vis-à-vis de la vaccination contre la grippe saisonnière

Aucune donnée qualitative française n'a été identifiée sur l'acceptabilité et les freins à la vaccination contre la grippe saisonnière chez l'enfant sans comorbidité. Toutefois, plusieurs éléments ressortent de la littérature internationale : l'âge supérieur à 4 ans, le faible niveau d'instruction des parents, le type de couverture sociale, le niveau socio-économique faible sont associés à un faible taux de vaccination contre la grippe des enfants.

Dans la population des enfants âgés de 6 à 59 mois, les principaux obstacles à la vaccination contre la grippe saisonnière étaient les variables sociodémographiques (faible niveau d'éducation) des parents et l'absence de recommandations issues du personnel soignant. La deuxième dose nécessaire à la primovaccination contre la grippe des enfants âgés de moins de 9 ans semble constituer un obstacle supplémentaire à l'obtention d'un taux de vaccination optimal chez l'enfant. L'utilisation des vaccins contre la grippe administrés par voie nasale devrait augmenter la couverture vaccinale, en raison de leur meilleure acceptabilité par les parents, une étude française incluant un petit nombre de familles ayant rapporté que 81 % des parents préféraient la voie intra-nasale.

Les données disponibles concernant l'impact de vaccinations itératives sur l'efficacité vaccinale

Les trois méta-analyses et les deux études observationnelles identifiées concluent à une possible atténuation de l'efficacité du vaccin contre la grippe en fonction d'une ou de plusieurs vaccinations préalables réalisées les années précédentes (notamment chez l'enfant si la composition du vaccin vivant atténué n'est pas en adéquation avec la souche virale circulante) avec toutefois une efficacité qui reste supérieure à l'absence de vaccination. Les résultats sont variables et discordants selon les publications, l'âge des sujets et les saisons de grippe saisonnière ; et leur interprétation doit prendre en compte la souche circulante et la composition des vaccins. Aucune étude évaluant l'impact sur la tolérance de la vaccination antigrippale répétée n'a été identifiée.

Les recommandations vaccinales à l'international

En 2022, douze pays européens (Autriche, Espagne, Estonie, Finlande, Italie, Irlande, Lettonie, Malte, Pologne, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie), l'Australie, le Canada, les États-Unis et la Nouvelle-Zélande recommandent la vaccination contre la grippe saisonnière des enfants sans comorbidité. La Belgique, l'Allemagne, la Suisse, la Norvège, les Pays-Bas et le Québec ne la recommandent pas. Le Québec, en particulier, a exclu en 2018 les enfants âgés de 6 à 23 mois en bonne santé du programme de vaccination, afin de mettre la priorité sur les

personnes à risque d'hospitalisation et de décès associés à la grippe. Parmi les pays qui recommandent la vaccination, le Royaume-Uni recommande le vaccin par voie intranasal préférentiellement aux vaccins injectables (vaccin n'ayant par ailleurs pas d'AMM avant l'âge de 2 ans). Les catégories d'âges pour lesquelles la vaccination est recommandée est extrêmement variable : 11 pays font débiter la vaccination à partir de l'âge de 6 mois, 2 pays à partir de l'âge de 2 ou 3 ans ; et en ce qui concerne la borne supérieure elle est comprise entre 59 mois et 18 ans. La couverture vaccinale (de moins de 10 % à plus de 60 %) varie avec les années, l'âge des enfants, les pays et la procédure vaccinale mise en place.

Les résultats de la consultation publique

La consultation publique organisée du 28 novembre 2022 au 8 janvier 2023 s'adressait aux principaux acteurs de la vaccination et se présentait sous forme d'un questionnaire en ligne publié sur le site de la HAS. Toutes les contributions reçues ont été analysées et prise en compte afin d'élaborer la version finale du document. Par souci de transparence, l'ensemble des contributions reçues par le biais de ce formulaire est accessible sur le site de la HAS.

Au terme de son évaluation, la HAS recommande que la vaccination contre la grippe saisonnière puisse être proposée chaque année aux enfants sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, sans qu'elle soit rendue obligatoire. Dans cette tranche d'âge, la HAS recommande d'utiliser préférentiellement le vaccin administré par voie intranasale Fluenz Tetra, compte tenu de la meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille. En cas d'indisponibilité de ce vaccin, la HAS rappelle que les quatre autres vaccins antigrippaux (Fluarix Tetra, Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra, Flucelvax) qui disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant peuvent être utilisés.

Pour accompagner le déploiement de cette vaccination, la HAS recommande que soient développés des supports d'information adaptés aux différents professionnels de santé impliqués dans cette vaccination (médecins, infirmiers, pharmaciens, sage-femmes, etc.) et au grand public, notamment en milieu scolaire.

En-dessous de l'âge de 2 ans, la HAS estime que l'intégration de cette vaccination dans le calendrier des vaccinations soulève des questions d'acceptabilité et rappelle que les données disponibles dans cette tranche d'âge sur l'efficacité de la vaccination antigrippale demeurent limitées et ne permettent pas de conclure sur les bénéfices attendus chez les enfants sans comorbidités de moins de 2 ans.

La HAS rappelle que la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chaque année à partir de 6 mois pour les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée et en particulier pour les femmes enceintes (quel que soit le trimestre de la grossesse) et l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois ayant des facteurs de risque de grippe grave (personnes résidant sous le même toit, assistant(te) maternel(le), professionnels de santé et les personnes en contact régulier avec le nourrisson).

Cette recommandation vaccinale sera revue en fonction de l'évolution des connaissances disponibles, notamment au regard de nouvelles données d'utilisation à long terme sur l'efficacité et la sécurité et de la mise à disposition de nouveaux vaccins.

1. Introduction

La grippe saisonnière touche en moyenne chaque année deux à six millions de personnes en France. Bien que l'ampleur et les conséquences des épidémies saisonnières grippales sur le système de santé soient variables d'une année sur l'autre et difficilement prévisibles, la grippe saisonnière est responsable en moyenne d'environ 10 000 décès chaque année (plus de 90 % des décès sont observés chez des personnes âgées de plus de 65 ans) (1). Chez l'enfant, le fardeau de la grippe est sous-estimé, tant en termes d'impact sur la morbi-mortalité que sur les aspects socioéconomiques, du fait notamment de l'absence de spécificité des symptômes et de la prévalence d'autres épidémies hivernales. Selon le réseau Sentinelles, entre 25 % et 50 % des consultations en médecine de ville générées par la grippe concernent des enfants âgés de moins de 15 ans (1). Si la mortalité est relativement faible dans la population pédiatrique, le risque d'hospitalisation est d'autant plus élevé que l'enfant est jeune.

En France, la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus, pour les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée, y compris pour les enfants à partir de l'âge de 6 mois, et pour certains professionnels, notamment ceux en contact régulier et prolongé avec les personnes à risque de forme sévère de grippe (conformément au calendrier vaccinal en vigueur) (2). Bien que la vaccination contre la grippe saisonnière constitue l'outil de santé publique le plus efficace pour lutter contre cette maladie, l'efficacité des vaccins peut varier d'une année sur l'autre, en fonction des virus grippaux en circulation et de l'adéquation du vaccin à ceux-ci, mais également du fait d'une couverture vaccinale non optimale dans les populations ciblées par les recommandations vaccinales.

Compte tenu notamment de leur contribution dans la transmission de la grippe saisonnière, plusieurs pays, Européens et non-européens recommandent la vaccination antigrippale chez les les enfants et/ou les adolescents en bonne santé.

L'élargissement de la vaccination antigrippale à tous les enfants pourrait permettre de réduire le fardeau de la grippe saisonnière dans la population pédiatrique (bénéfice individuel) ; et en limitant la transmission du virus de la grippe par les enfants, il pourrait permettre de réduire le fardeau de la grippe saisonnière dans la population générale (bénéfice collectif) et réduire ainsi le nombre de cas chez les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée, en particulier pour les personnes âgées et immunodéprimées chez qui l'efficacité des vaccins peut être réduite). Dans ce contexte, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS en janvier 2022 pour qu'elle évalue l'intérêt de l'extension de la vaccination contre la grippe saisonnière aux enfants sans comorbidité (Annexe 2).

L'objectif de ce travail est d'évaluer la pertinence de l'intégration dans le calendrier vaccinal d'une vaccination contre la grippe saisonnière chez tous les nourrissons, enfants et adolescents (soit entre 6 mois et 17 ans révolus).

2. Contexte

Ce chapitre a été rédigé à partir de données publiées et/ou transmises par différents acteurs institutionnels intervenant dans le champ de la vaccination et d'une revue non systématique de la littérature. Ce chapitre inclus notamment :

- des données épidémiologiques transmises par Santé publique France sur le fardeau de la grippe saisonnière en France par tranche d'âge et selon la présence de comorbidités chez l'enfant et chez l'adulte ;
- des données de couverture vaccinale par Santé publique France en France par tranche d'âge et selon la présence de comorbidités chez l'enfant et chez l'adulte ;
- une présentation générale des vaccins contre la grippe saisonnière disponibles chez l'enfant en France, élaborée à partir des résumés des caractéristiques des produits et des précédentes évaluations de la HAS ;
- un rappel des données d'efficacité et d'immunogénicité élaboré à partir des résumés des caractéristiques des produits et des précédentes évaluations de la HAS et un état des lieux des données d'immunogénicité selon l'âge, le type de vaccin et le mode d'administration à partir d'une revue non systématique de la littérature ;
- un rappel des données de tolérance et de sécurité des différents vaccins contre la grippe saisonnière disponibles chez l'enfant en France élaboré à partir des résumés des caractéristiques des produits et un bilan actualisé de pharmacovigilance transmis par l'ANSM ;
- un état des lieux des recommandations internationales en matière de vaccination antigrippale chez les enfants sans comorbidité ;

2.1. Les spécificités de la grippe saisonnière

Les virus grippaux appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae* et sont caractérisés par un génome segmenté composé d'acide ribonucléique (ARN) simple brin. Ils sont classés en quatre types distincts en fonction de leurs principales caractéristiques antigéniques : A, B, C et D. Les virus grippaux les plus importants pour l'homme sont ceux de la grippe A, qui infectent diverses espèces mammifères et aviaires, et ceux de la grippe B, qui sont responsables des épidémies saisonnières, alors que les virus de type C provoquent une maladie généralement bénigne.

- Sur la base de leurs protéines de surface², l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA), les virus de type A sont classés en sous-types notés HxNy. Les sous-types qui ont causé des pandémies par le passé incluent les virus grippaux A H1N1, H2N2, H3N2 et H1N1pdm09, alors que les virus H3N2 et H1N1pdm09 continuent d'être à l'origine d'épidémies en tant que virus grippaux saisonniers.
- Les virus de type B infectent quasi-exclusivement l'homme. On distingue deux lignées de virus de type B, B-Yamagata et B-Victoria.

Tous les virus grippaux subissent une dérive antigénique, à savoir une accumulation de mutations antigéniques mineures résultant de modifications des séquences d'acides aminés sur les principaux sites antigéniques de l'hémagglutinine (HA) et de la neuraminidase (NA). À

² Les sous-types sont déterminés par la nature des protéines présentes à leur surface (il existe 18 sortes d'hémagglutinine, ou H, et 11 sortes de neuraminidase ou N).

mesure que ces mutations s'accumulent, les nouveaux variants sont moins susceptibles d'être neutralisés par les anticorps contre une souche précédemment en circulation qui ont été produits par l'organisme à la suite d'une infection (ou d'une vaccination). Il est donc nécessaire de disposer de nouveaux vaccins conférant une protection contre les nouvelles souches et de proposer une vaccination annuelle.

- En général, seuls 1 ou 2 sous-types des virus grippaux A circulent chez l'homme au cours d'une saison grippale donnée.
- Pour les virus grippaux B, les deux lignées antigéniquement différentes, Victoria et Yamagata, sont à prendre en compte dans la formulation des vaccins contre la grippe saisonnière.
- Contrairement aux virus grippaux A, qui sont impliqués à la fois dans la grippe saisonnière et la grippe pandémique, les virus grippaux B ne sont responsables que de la grippe saisonnière.
- Généralement, seules 1 ou 2 souches de virus grippaux circulent en même temps dans une région ou un pays donné. Cependant, différents sous-types A (H1, H3) et différentes lignées de virus B peuvent prédominer dans différentes zones géographiques au cours d'une même saison.

Les virus grippaux A peuvent également subir des modifications antigéniques rapides, donnant lieu à ce qu'on appelle une « variation antigénique majeure ». Il est probable que le mécanisme mis en jeu repose sur l'échange d'informations génétiques entre différentes souches de virus grippaux A coinfectant un même hôte (par exemple, les porcs, les oiseaux, voire les êtres humains). Cela accroît le risque d'émergence d'un virus grippal à potentiel pandémique (3).

2.2. Le fardeau de la grippe saisonnière en France

Deux approches principales sont utilisées afin d'évaluer le fardeau de la grippe saisonnière : i) les études prospectives qui mesurent de façon directe la morbidité et la mortalité attribuables à l'influenza à l'aide de données de laboratoire ; ii) les méthodes indirectes, études écolologiques qui utilisent des données de surveillance provenant de banques administratives (données d'hospitalisations, mortalité, etc.). La surveillance de la grippe en France s'appuie sur plusieurs sources de données issues de la médecine ambulatoire et de l'hôpital. Cette surveillance est coordonnée au niveau national par la direction des maladies infectieuses (DMI) de Santé publique France.

La saison grippale classique est définie en Europe comme étant la période comprise entre la semaine 40 et la semaine 20 de l'année suivante. Bien que la période durant laquelle le virus de l'influenza circule réellement, ou saison d'activité virale, est systématiquement plus courte et varie d'une année à l'autre, les complications tardives suite à une grippe peuvent survenir plus tard, après la saison d'activité. Tous les groupes d'âge sont touchés par la grippe saisonnière, mais certains groupes sont plus vulnérables et à risque de complications graves :

- les enfants âgés de moins de 6 mois à 5 ans ont un risque particulier de forme sévère de grippe ou de complications (3) ;
- les personnes âgées avec un risque de décès augmenté ;

- les personnes ayant une pathologie chronique (cardiopathie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, diabète, insuffisance respiratoire) et ceux ayant une immunodépression (VIH, chimiothérapie, corticothérapie, tumeur maligne).

Le fardeau de la grippe en termes d'absentéisme scolaire, enfants et personnel enseignant, en France n'a pu être évalué, car la Direction générale de l'enseignement scolaire (Dgesco) n'a pas de données disponibles sur ce point.

Les données concernant le fardeau de la grippe saisonnière en France ont été produites par Santé publique France (4). Étant donné qu'aucune des sources de surveillance de la grippe n'est exhaustive et que tous les cas de grippe en population générale ne font pas systématiquement l'objet d'un recours aux soins (que ce soit en médecine primaire ou secondaire), les données rapportées dans ce chapitre sont indicatives et ne représentent pas la totalité du fardeau lié à la grippe saisonnière. Les données présentées sont issues du réseau national de surveillance de la grippe :

- en médecine de ville : les données de surveillance clinique et virologique des syndromes grippaux sont collectées par le réseau Sentinelles (réseau de médecins généralistes et pédiatres sentinelles basés en France métropolitaine) et le centre national de référence virus des infections respiratoires, le réseau SOS Médecins ;
- à l'hôpital : les données sur les passages aux urgences et hospitalisations après passage aux urgences pour grippe/syndrome grippal (codes CIM-10 J09 à J11) sont collectées par le réseau Oscour (représentant plus de 93 % de l'ensemble des services d'urgence) ; les données sur les hospitalisations pour grippe sont issues du PMSI (codes CIM-10 J09 à J11) et les données de la surveillance des cas confirmés de grippe admis en réanimation ;
- concernant les décès liés à la grippe saisonnière : les estimations de la mortalité attribuable à la grippe sont produites par un modèle développé par Santé publique France, à partir des données de mortalité toutes causes.

La période d'étude s'étend des saisons 2011-12 à 2021-22, soit 10 épidémies de grippe (du fait de la pandémie de Covid-19, il n'y a pas eu d'épidémie de grippe lors de la saison 2020-2021³). Les classes d'âges utilisées pour ce rapport, quand disponibles, sont les suivantes : moins de 2 ans, 2-5 ans, 6-14 ans, 15-64 ans et 65 ans et plus. L'analyse des données issues de la surveillance syndromique (réseau Sentinelles, SOS Médecins, Oscour, mortalité) a été limitée aux périodes épidémiques telles que définies par Santé publique France, car leur spécificité vis-à-vis de la grippe est meilleure au cours de ces périodes par rapport à l'ensemble de la période de surveillance hivernale (d'octobre et avril). Pour les sources de données spécifiques de la grippe (PMSI, cas graves admis en réanimation), les données ont été analysées sur la totalité de la saison hivernale⁴. Selon les sources de données de surveillance de la grippe, la proportion de sujets (Figure 1) concernés par un recours aux soins (consultation de médecine de ville, passage aux urgences, hospitalisations, admissions en réanimation, décès lié à la grippe) varie considérablement selon les catégories d'âges (< 15 ans, 15-64 ans, ≥ 65 ans). Les données sont détaillées dans les chapitres qui suivent.

³ Principalement en raison des mesures de contrôle sans précédents qui ont été mises en place lors des premières vagues pandémiques de Covid-19, ce qui a très fortement limité la circulation internationale des virus grippaux.

⁴ Une saison hivernale correspond aux semaines 40 de l'année N-1 à la semaine 15 de l'année N.

Données de surveillance de la grippe

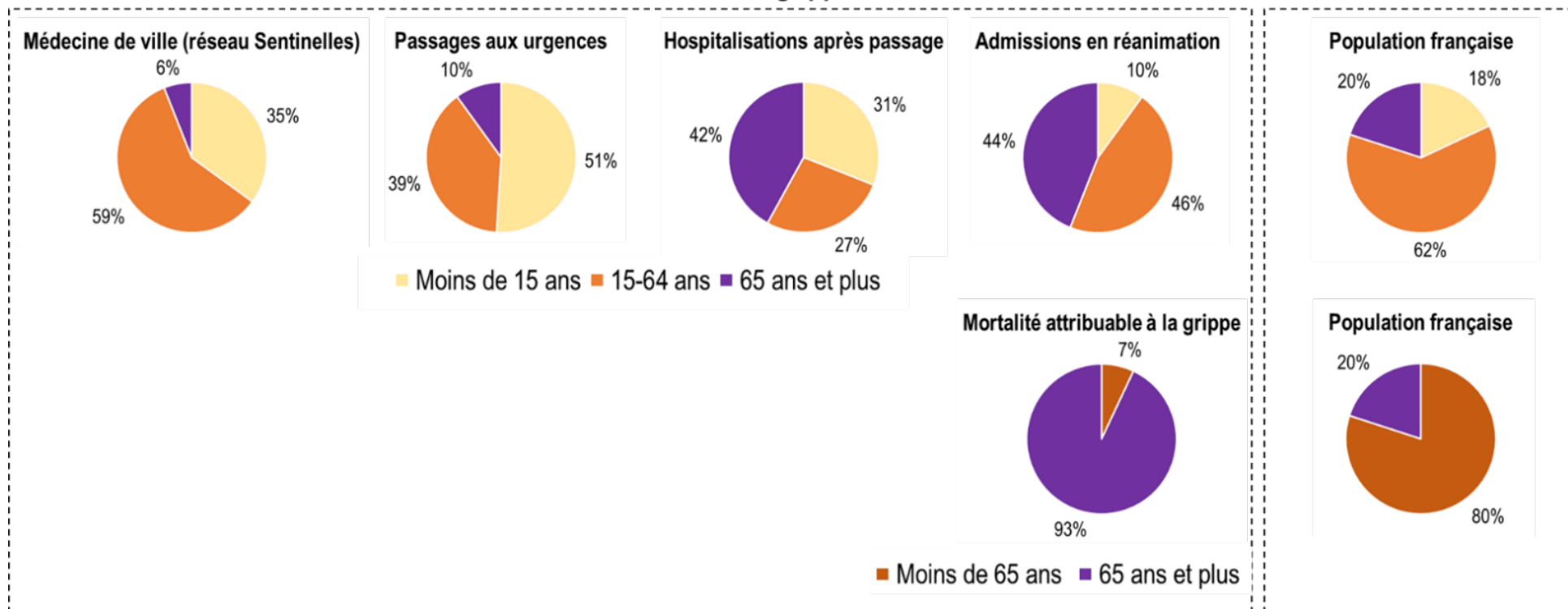


Figure 1 Répartition moyenne (en pourcentage) des cas de grippe par classes d'âges et par source de données de surveillance, en comparaison de la structure de la population française (Insee, au 01/01/2020), au cours des épidémies de grippe 2011-12 à 2021-22*

* Les données de mortalité attribuable à la grippe ne concernent que les épidémies de grippe 201-12 à 2019-20

2.2.1.1. Fardeau de la grippe en médecine de ville

Données en médecine de ville issues du réseau Sentinelles

En moyenne, près de 2 millions de consultations pour syndrome grippal ont été recensées en médecine de ville au cours des épidémies de grippe 2011-2012 à 2021-2022, soit un taux d'incidence moyen de 3 041 consultations pour 100 000 habitants par épidémie de grippe (Tableau 1). Le taux de positivité pour grippe des prélèvements réalisés chez un échantillon représentatif de ces patients était de 63 % en moyenne au cours des périodes épidémiques 2015-2016 à 2021-2022 (minimum : 55 % en 2021-2022 et maximum : 70 % en 2018-2019).

En appliquant ce taux de positivité pour grippe moyen au nombre total de consultations pour syndrome grippal au cours de chaque épidémie, en moyenne 1,1 millions de consultations sont estimées pour grippe en médecine de ville 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.

- 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).
- Parmi les 10 265 cas confirmés de grippe détectés sur la période d'étude chez les personnes présentant un syndrome grippal et prélevées par les médecins du réseau Sentinelles, 14 % d'entre eux présentaient un facteur de risque ciblé par la vaccination, que soit l'âge supérieur ou égal à 65 ans ou une pathologie chronique. Les adultes âgés de 15 à 65 ans présentaient plus fréquemment un facteur de risque (14 % des cas confirmés de grippe) que les enfants (9 % des cas chez les enfants âgés de moins de 2 ans et 7 % des cas chez ceux âgés de 2 à 14 ans).
- Parmi les 9 774 cas confirmés de grippe détectés au cours de la période d'étude et pour lesquels 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 deux ans (0,6 %). Parmi les 32 cas confirmés de grippe pour lesquels le médecin avait demandé une hospitalisation et l'information sur l'existence de facteurs de risque était disponible, 28 % (n = 9) présentaient au moins un facteur de risque.

Données en médecine de ville issues du réseau SOS Médecins

Le réseau SOS Médecins participe à la surveillance syndromique en médecine de ville depuis 2006. La montée en charge de ce dispositif s'est faite progressivement, et au cours de la période d'étude, le nombre d'associations communiquant des données à Santé publique France est passée de 57 en 2011 à 63 en 2017. Le nombre d'actes codés a également progressé de façon significative au cours de cette période. De fait, l'exhaustivité de cette surveillance n'est pas restée constante d'une épidémie de grippe à l'autre entre 2011-2012 et 2021-2022. Il a été considéré que le dispositif est stabilisé depuis la saison 2015-2016 et un facteur de correction a été appliqué au nombre hebdomadaire d'actes médicaux codés pour syndrome grippal au cours des épidémies 2011-2012 à 2014-2015, sur la base du nombre moyen d'actes

médicaux codés « toutes causes » et « tous âges » confondus au cours des saisons 2015-2016 à 2018-2019⁵. Les chiffres rapportés dans ce chapitre sont donc à considérer avec précaution.

Au cours de la période 2011-2022, en moyenne, 70 140 visites SOS Médecins codées pour un syndrome grippal ont été recensées par épidémie de grippe, tous âges confondus (minimum : 40 458 en 2015-2016, maximum : 128 734 en 2012-2013). Les personnes âgées de 15-64 ans représentaient 48 % de l'ensemble des visites, les 2-5 ans 19 % des visites et les 6-14 ans 15 % des visites. Les enfants âgés de moins de 2 ans et les adultes âgés de 65 ans ou plus représentaient 9 % des visites (Tableau 2).

Les enfants âgés de moins de 15 ans étaient nettement surreprésentés parmi les visites codées pour syndrome grippal par rapport à la structure de la population française⁶, contrairement aux adultes :

- les moins de 2 ans représentaient 9 % des visites pour syndrome grippal, alors qu'ils ne représentent que 2 % de la population ;
- les 2-5 ans représentaient 19 % des visites versus 5 % de la population ;
- les 6-14 ans représentaient 15 % des visites versus 11 % de la population ;
- les 15-64 ans représentaient 48 % des visites versus 62 % de la population ;
- les 65 ans ou plus représentaient 9 % des visites versus 20 % de la population.

Parmi les visites codées pour syndrome grippal, une hospitalisation avait été demandée pour 0,3 % d'entre elles en moyenne, au cours des épidémies de la période d'étude. Comme pour les données du réseau Sentinelles, cette proportion était la plus élevée chez les personnes âgées de 65 ans ou plus (1,8 % en moyenne, minimum : 0,9 % en 2013-2014 et maximum : 2,8 % en 2018-2019) et celles âgées de moins de 2 ans (0,8 % en moyenne, minimum : 0,5 % en 2015-2016 et maximum : 1,1 % en 2017-2018 et 2019-2020).

⁵ Les saisons 2019-20 à 2021-22 n'ont pas été prises en compte comme références pour la détermination du facteur correctif en raison de la pandémie de Covid-19 et les perturbations qu'elle a engendrées sur l'offre et le recours aux soins en médecine de ville.

⁶ Données de référence : Insee, au 01/01/2020

Tableau 1 Répartition du taux d'incidence pour 100 000 habitants (avec IC₉₅ %) des consultations pour syndrome grippal en médecine de ville, au cours des épidémies de grippe 2011-2012 à 2021-2022, par catégories d'âges (source : réseau Sentinelles)

Epidémie	Moins de 2 ans	2-5 ans	6-14 ans	15-64 ans	65 ans et plus	Tous âges
2011-12	2 043 [1 500-2 586]	6 680 [6 022-7 338]	3 077 [2 802-3 352]	2 297 [2 199-2 395]	1 068 [951-1 185]	2 375 [2 295-2 455]
2012-13	3 935 [3 261-4609]	13 395 [12 542-14 248]	11 148 [10 656-11 640]	5 156 [5 016-5 296]	1 486 [1 350-1 622]	5 531 [5 415-5 647]
2013-14	1 853 [1 397-2 309]	4 840 [4 348-5 332]	2 194 [1 982-2 406]	1 633 [1 556-1 710]	362 [298-426]	1 620 [1 559-1 681]
2014-15	4 431 [3 867-4 995]	10 301 [9 717-10 885]	6 859 [6 549-7 169]	4 670 [4 561-4 779]	2 099 [1 968-2 230]	4 683 [4 597-4 769]
2015-16	3 919 [3 402-4 436]	11 543 [10 925-12 161]	7 246 [6 925-7 567]	3 034 [2 945-3 123]	751 [670-832]	3 465 [3 390-3 540]
2016-17	3 192 [2 723-3 661]	7 080 [6 590-7570]	4 683 [4 422-4 944]	2 968 [2 879-3 057]	1 494 [1 381-1 607]	3 055 [2 984-3 126]
2017-18	5 487 [4 886-6 088]	10 488 [9 937-11 039]	5 235 [4 974-5 496]	3 634 [3 542-3 726]	1 184 [1 093-1 275]	3 658 [3 586-3 730]
2018-19	3 691 [3 231-4 151]	8 149 [7 680-8 618]	5 002 [4 763-5 241]	2 551 [2 479-2 623]	819 [747-891]	2 706 [2 648-2 764]
2019-20	2 864 [2 499-3 229]	7 049 [6 659-7 439]	3 829 [3 646-4 012]	1 702 [1 650-1 754]	389 [346-432]	1 901 [1 858-1 944]
2021-22	1 489 [1 212-1 766]	3 959 [3 632-4 286]	2 415 [2 250-2 580]	1 045 [1 000-1 090]	346 [302-390]	1 419 [1 361-1 477]
Moyenne	3 290	8 348	5 169	2 869	1 000	3 041

Tableau 2 Répartition par classes d'âges du nombre et du pourcentage, parmi l'ensemble des actes médicaux codés pour syndrome grippal en médecine de ville, au cours des épidémies de grippe 2011-2012 à 2021-2022 (source : SOS Médecins)

Epidémie	Moins de 2 ans		2-5 ans		6-14 ans		15-64 ans		65 ans et plus		Tous âges
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
2011-12*	1 934	3%	8 592	14%	7 282	12%	37 612	63%	4 412	7%	59 832
2012-13*	3 723	3%	15 920	12%	23 308	18%	79 911	62%	5 872	5%	128 734
2013-14*	1 379	3%	5 524	12%	5 743	12%	31 817	68%	2 178	5%	46 641
2014-15*	3 934	3%	14 455	12%	18 401	15%	74 478	62%	8 091	7%	119 359
2015-16	6 590	14%	12 600	27%	8 481	18%	16 964	36%	1 956	4%	46 591
2016-17	4 619	11%	5 948	15%	4 565	11%	17 295	43%	8 031	20%	40 458
2017-18	10 651	14%	17 059	22%	8 637	11%	30 523	40%	9 700	13%	76 570
2018-19	9 122	14%	13 685	21%	9 176	14%	23 098	35%	11 134	17%	66 215
2019-20	8 123	14%	14 483	24%	9 737	16%	23 282	39%	3 983	7%	59 608
2021-22	7 141	12%	17 100	30%	11 051	19%	16 839	29%	5 258	9%	57 389
Moyenne	5 722	9%	12 537	19%	10 638	15%	35 182	48%	6 061	9%	70 140

*Un facteur correctif a été appliqué au nombre d'actes médicaux pour syndrome grippal pour les épidémies de grippe 2011-12 à 2014-15 pour prendre en compte l'augmentation de la couverture nationale de dispositif au cours de la période d'étude. Les facteurs de correctifs appliqués ont été les suivants : 0,5 pour l'épidémie 2011-12, 0,61 pour l'épidémie 2012-13, 0,63 pour l'épidémie 2013-14 et 0,74 pour l'épidémie 2014-15.

Les pourcentages représentent la proportion d'une classe d'âge donnée parmi l'ensemble des passages codés grippe/syndrome grippal.

2.2.1.2. Fardeau de la grippe à l'hôpital pour la grippe A

Données aux urgences issues du réseau Oscour

Le réseau Oscour participe à la surveillance syndromique en médecine de ville depuis 2004. La montée en charge de ce dispositif s'est faite progressivement, et au cours de la période d'étude, le nombre de services d'urgence communiquant des données à Santé publique France est passé de 327 en 2011 à plus de 680 depuis 2017. De fait, l'exhaustivité de cette surveillance n'est pas restée constante d'une épidémie de grippe à l'autre entre 2011-2012 et 2021-22. Il est considéré ici que le dispositif est stabilisé depuis la saison 2015-2016 (saison à partir de laquelle la communication des données issues du résumé des passages aux urgences est devenue obligatoire pour l'ensemble des services d'urgence). Un facteur de correction a donc été appliqué au nombre hebdomadaire de passages aux urgences codés pour grippe/syndrome grippal (codes CIM-10 J09-J11) au cours des épidémies 2011-2012 à 2014-15, sur la base du nombre moyen de passages aux urgences toutes causes et tous âges confondus au cours des saisons 2015-2016 à 2018-2019⁷. Les chiffres indiqués ici sont donc à considérer avec précaution.

Au cours de la période 2011-2022, 47 264 passages aux urgences pour grippe/syndrome grippal ont été comptabilisés en moyenne au cours des épidémies de grippe (minimum : 15 514 en 2013-2014, maximum : 76 570 en 2017-2018). Les classes d'âges les plus touchées étaient les enfants âgés de 2 à 5 ans (10 782 passages aux urgences en moyenne par épidémie, soit 23 % des cas) et les moins de 2 ans (6 522 passages en moyenne par épidémie, soit 14 % des cas) (Tableau 3).

Les enfants âgés de moins de 15 ans étaient nettement surreprésentés parmi les visites codées pour syndrome grippal par rapport à la structure de la population française, contrairement aux adultes :

- les moins de 2 ans représentaient 14 % des passages aux urgences pour syndrome grippal, alors qu'ils ne représentent que 2 % de la population ;
- les 2-5 ans représentaient 23 % des passages versus 5 % de la population ;
- les 6-14 ans représentaient 14 % des visites versus 11 % de la population ;
- les 15-64 ans représentaient 39 % des visites versus 62 % de la population ;
- les 65 ans ou plus représentaient 10 % des visites versus 20 % de la population.

⁷ Une saison hivernale correspond aux semaines 40 de l'année N-1 à la semaine 15 de l'année N. Les saisons 2019-20 à 2021-22 n'ont pas été prises en compte comme références pour la détermination du facteur correctif en raison de la pandémie de Covid-19 et les perturbations qu'elle a engendrées sur l'offre et le recours aux soins en médecine de ville.

Tableau 3 Répartition par classes d'âges du nombre et du pourcentage parmi l'ensemble des passages aux urgences codés pour grippe/syndrome grippal, au cours des épidémies de grippe 2011-2012 à 2021-2022 (source : réseau Oscour)

Epidémie	Moins de 2 ans		2-5 ans		6-14 ans		15-64 ans		65 ans et plus		Tous âges
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
2011-12*	4 063	18%	5 539	25%	2 329	10%	8 763	39%	1 590	7%	22 284
2012-13*	6 037	13%	9 504	21%	7 986	18%	19 933	44%	2 033	4%	45 493
2013-14*	2 568	17%	3 588	23%	1 735	11%	6 885	44%	738	5%	15 514
2014-15*	6 302	15%	8 310	20%	5 344	13%	18 163	43%	4 395	10%	42 515
2015-16	6 590	14%	12 600	27%	8 481	18%	16 964	36%	1 956	4%	46 591
2016-17	4 619	11%	5 948	15%	4 565	11%	17 295	43%	8 031	20%	40 458
2017-18	10 651	14%	17 059	22%	8 637	11%	30 523	40%	9 700	13%	76 570
2018-19	9 122	14%	13 685	21%	9 176	14%	23 098	35%	11 134	17%	66 215
2019-20	8 123	14%	14 483	24%	9 737	16%	23 282	39%	3 983	7%	59 608
2021-22	7 141	12%	17 100	30%	11 051	19%	16 839	29%	5 258	9%	57 389
Moyenne	6 522	14%	10 782	23%	6 904	14%	18 175	39%	4 882	10%	47 264

*Un facteur correctif a été appliqué au nombre de passages aux urgences pour grippe/syndrome grippal pour les épidémies de grippe 2011-12 à 2014-15 pour prendre en compte l'augmentation de la couverture nationale de dispositif au cours de la période d'étude. Les facteurs de correctifs appliqués ont été les suivants : 0,49 pour l'épidémie 2011-12, 0,57 pour l'épidémie 2012-13, 0,66 pour l'épidémie 2013-14 et 0,86 pour l'épidémie 2014-15.

Les pourcentages représentent la proportion d'une classe d'âge donnée parmi l'ensemble des passages codés grippe/syndrome grippal.

Au cours de la période 2011-2022, 5 438 hospitalisations après passage aux urgences pour grippe/syndrome grippal ont été comptabilisées en moyenne au cours des épidémies de grippe (min. : 1 315 en 2013-2014, max. : 10 887 en 2018-2019). Elles concernaient essentiellement les adultes d'âge ≥ 65 ans ou plus (2 635 hospitalisations en moyenne par épidémie, soit 42 % de l'ensemble des hospitalisations pour grippe/syndrome grippal), les 15-64 ans (1 322 hospitalisations, soit 27 % de l'ensemble des hospitalisations) et les moins de 2 ans (736 hospitalisations, soit 16 % de l'ensemble des hospitalisations) (Tableau 4). Toutefois, en comparaison avec la structure de la population française, les enfants de moins de 6 ans étaient nettement surreprésentés parmi les hospitalisations pour grippe/syndrome grippal après passage aux urgences, de même que les personnes âgées de 65 ans ou plus :

- les ≥ 65 ans représentaient en moyenne 42 % des hospitalisations, alors qu'ils ne représentent que 20 % de la population ;
- les < 2 ans représentaient 16 % des hospitalisations versus 2 % de la population ;
- les 2-5 ans représentaient 10 % des hospitalisations versus 5 % de la population ;
- les 6-14 ans représentaient 5 % des hospitalisations versus 11 % de la population ;
- les 15-64 ans représentaient 27 % des hospitalisations versus 62 % de la population.

Au cours de la période d'étude, le pourcentage moyen d'hospitalisations parmi les passages aux urgences pour grippe/syndrome grippal était de 11 % (min. : 7 % en 2012-2013 et 2015-2016, max. : 16 % en 2016-2017 et 2018-2019). Cette proportion fluctuait selon la classe d'âges : elle était plus élevée chez les 65 ans et plus (50 % en moyenne, variant de 35 % en 2012-2013 à 60 % en 2018-2019) et les moins de 2 ans (11 % en moyenne, variant de 10 % en 2011-2012 et 2012-2013 à 12 % en 2017-2018 et 2019-2020). Elle était de 7 % en moyenne chez les 15-64 ans (variant de 5 % en 2011-2012 et 2012-2013 à 10 % en 2021-2022) et de 4 % en moyenne chez les 2-5 ans et les 6-14 ans (variant de 3 % à 5 % selon les épidémies).

Données des hospitalisations pour grippe issues du PMSI

Sur la période 2012-2018, 21 431 hospitalisations pour grippe (codes J09-J11, en diagnostic principal ou associé) ont été recensées en moyenne (min. : 6 020 en 2013-2014, max. : 44 337 en 2017-2018), par épidémie de grippe, dans le PMSI. Sur la même période, les hospitalisations après passage aux urgences pour grippe/syndrome grippal représentaient 26 % en moyenne, par épidémie, des hospitalisations pour grippe identifiées dans le PMSI. Les personnes âgées de 65 ans ou plus représentaient 43 % en moyenne des hospitalisations pour grippe (min. : 28 % en 2012-2013, 2013-14 et 2015-16, et max. : 69 % en 2016-2017), les 15-64 ans 30% (min. : 18 % en 2016-2017 et max. : 40 % en 2013-2014) et les moins de 15 ans 27 % (min. : 13 % en 2016-2017 et max. 40 % en 2015-2016).

Les enfants de moins de 15 ans et les adultes âgés de 65 ans ou plus étaient nettement surreprésentés parmi les hospitalisations pour grippe par rapport à la structure de la population française, contrairement aux jeunes adultes :

- **les 65 ans ou plus représentaient 43 % des hospitalisations pour grippe, alors qu'ils ne représentent que 20 % de la population ;**
- **les moins de 15 ans représentaient 27 % des hospitalisations versus 18 % de la population ;**
- **les 15-64 ans représentaient 30 % des hospitalisations versus 62 % de la population.**

Tableau 4 Répartition par classes d'âges du nombre et du pourcentage parmi l'ensemble des hospitalisations après passage aux urgences codés pour grippe/syndrome grippal, au cours des épidémies de grippe 2011-2012 à 2021-2022 (source : réseau Oscour)

Epidémie	Moins de 2 ans		2-5 ans		6-14 ans		15-64 ans		65 ans et plus		Tous âges
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
2011-12*	390	21%	186	10%	71	4%	422	23%	765	42%	1 835
2012-13*	625	20%	372	12%	293	10%	1 065	35%	711	23%	3 067
2013-14*	288	22%	138	10%	61	5%	523	40%	306	23%	1 315
2014-15*	714	16%	353	8%	195	4%	1 110	25%	2 051	46%	4 424
2015-16	736	22%	508	15%	287	9%	1 016	30%	795	24%	3 342
2016-17	529	8%	305	5%	155	2%	1 094	17%	4 472	68%	6 555
2017-18	1 261	13%	857	9%	305	3%	2 345	23%	5 267	52%	10 035
2018-19	1 009	9%	670	6%	373	3%	2 121	19%	6 709	62%	10 887
2019-20	994	16%	710	11%	386	6%	1 849	30%	2 240	36%	6 179
2021-22	814	12%	814	12%	404	6%	1 675	25%	3 036	45%	6 743
Moyenne	736	16%	491	10%	253	5%	1 322	27%	2 635	42%	5 438

*Un facteur correctif a été appliqué au nombre de passages aux urgences pour grippe/syndrome grippal pour les épidémies de grippe 2011-12 à 2014-15 pour prendre en compte l'augmentation de la couverture nationale de dispositif au cours de la période d'étude. Les facteurs de correctifs appliqués ont été les suivants : 0,49 pour l'épidémie 2011-12, 0,57 pour l'épidémie 2012-13, 0,66 pour l'épidémie 2013-14 et 0,86 pour l'épidémie 2014-15.

Les pourcentages représentent la proportion d'une classe d'âge donnée parmi l'ensemble des hospitalisations après passage codé grippe/syndrome grippal

Données des 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 1 218 cas graves de grippe en moyenne par épidémie (minimum : 323 en 2011-2012 et maximum : 2 933 en 2017-2018) (Tableau 5). Cette surveillance, mise en place lors de la pandémie grippale de 2009, avait initialement pour vocation d'être exhaustive. Néanmoins, son exhaustivité a été estimée à 47 % au niveau national au cours de la période 2009-2013 (5), et à 54 % pour la saison 2017-2018 (6), avec des différences d'exhaustivité par classes d'âge en fonction de la période d'étude. Depuis la saison 2018-2019, cette surveillance est passée à un dispositif sentinelle, avec environ 200 services invités à y participer. Au cours de la période d'étude, le nombre réel de cas graves de grippe admis en réanimation a été estimé, à partir d'une analyse de capture-recapture, à 702 (IC_{95%} : 664-740) en 2011-2012, 1 575 (IC_{95%} : 1 522-1 628) en 2012-2013, 5 984 (IC_{95%} : 5 897-6 071) en 2017-18 et 5 121 (IC_{95%} : 5 025-5 218) en 2018-2019 (4). Parmi les 12 179 cas graves recensés entre 2011 et 2022, en moyenne 46 % d'entre eux étaient âgés de 15 à 64 ans, 44 % de 65 ans et plus, 4 % de moins de 2 ans et 3 % de 2 à 5 ans et de 6 à 14 ans.

Les personnes âgées de 65 ans et plus et les enfants âgés de moins de 2 ans étaient nettement surreprésentés parmi les hospitalisations pour grippe par rapport à la structure de la population française, contrairement aux enfants âgés de 2 à 14 ans et aux adultes âgés de 15-64 ans :

- les 65 ans ou plus représentaient 44 % des admissions en réanimation pour grippe, alors qu'ils ne représentent que 20 % de la population ;
- les moins de 2 ans représentaient 4 % des admissions en réanimation versus 2 % de la population ;
- les 15-64 ans représentaient 46 % des admissions en réanimation versus 62 % de la population ;
- les 2-5 ans et les 6-14 ans représentaient 3 % des admissions en réanimation versus 5 % et 11 % de la population respectivement.

Parmi les 12 066 cas graves de grippe au cours de la période d'étude pour lesquels l'information sur l'existence éventuelle de facteurs de risque ciblés par la vaccination antigrippale était disponible, 25 % ne présentaient aucun facteur de risque (y compris l'âge supérieur ou égal à 65 ans). Cette proportion variait selon l'âge : 75 % des cas graves de grippe âgés de moins de 2 ans n'avaient aucun facteur de risque, *versus* 62 % chez les 2-5 ans et 6-14 ans et 44 % chez les 15-64 ans.

Parmi les 11 473 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 (1 242 décès recensés), de 15 % chez les 15-64 ans (778 décès), de 10 % chez les 2-5 ans (26 décès) et les 6-14 ans (24 décès) et de 8 % chez les enfants de moins de 2 ans (34 décès).

Tableau 5 Répartition par classes d'âges du nombre et du pourcentage parmi l'ensemble des cas graves de grippe admis en réanimation, au cours des épidémies de grippe 2011-2012 à 2021-2022 (source : Santé publique France)

Epidémie	Moins de 2 ans		2-5 ans		6-14 ans		15-64 ans		65 ans et plus		Tous âges
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
2011-12	16	5%	14	4%	6	2%	125	39%	162	50%	323
2012-13	42	5%	28	3%	27	3%	445	55%	274	34%	816
2013-14	27	4%	8	1%	12	2%	391	59%	223	34%	661
2014-15	48	3%	19	1%	30	2%	728	46%	773	48%	1 598
2015-16	47	4%	37	3%	26	2%	565	51%	433	39%	1 108
2016-17	34	2%	18	1%	16	1%	431	29%	980	66%	1 479
2017-18	78	3%	60	2%	39	1%	1 384	47%	1 372	47%	2 933
2018-19	57	3%	30	2%	36	2%	781	41%	989	52%	1 893
2019-20	68	8%	28	3%	34	4%	417	48%	317	37%	864
2021-22	33	7%	31	6%	35	7%	223	44%	182	36%	504
Moyenne	45	4%	27	3%	26	3%	549	46%	571	44%	1 218

Parmi les 2 084 cas décédés pour lesquels l'information sur l'existence éventuelle de facteurs de risque était disponible, 17 % ne présentaient aucun facteur de risque ciblés par la vaccination antigrippale. Cette proportion était de 65 % chez les moins de deux ans, de 56 % chez les 2-5 ans, 45 % chez les 6-14 ans et de 41 % chez les 15-64 ans. La proportion de cas décédés présentant au moins une pathologie chronique ciblée par la vaccination antigrippale était de 32 % chez les moins de 2 ans, de 44 % chez les 2-5 ans, de 36 % chez les 6-14 ans, de 55 % chez les 15-64 ans et de 64 % chez les 65 ans et plus.

Parmi les 9 203 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'âges : elle était de 39 % chez les 65 ans et plus, de 15 % chez les 15-64 ans, de 12 % chez les 6-14 ans, de 8 % chez les 2-5 ans et de 3 % chez les moins de 2 ans.

Parmi les 1 364 cas graves décédés pour lesquels l'information sur le statut vaccinal était disponible, 25 % d'entre eux étaient vaccinés contre la grippe. La couverture vaccinale des cas décédés était de 33 % chez les 65 ans et plus, de 14 % chez les 15-64 ans, de 15 % chez les 6-14 ans, de 14 % chez les 2-5 ans et de 6 % chez les moins de 2 ans.

2.2.1.3. Fardeau de la grippe sur la mortalité

Le fardeau lié à la grippe en termes 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 a développé un modèle spécifique pour estimer le nombre de décès attribuables à la grippe en France, pour chacune des trois tranches d'âges 0-64 ans, 65-74 ans et 75 ans et plus. En moyenne, ce modèle estime qu'environ 9 000 décès 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 (Tableau 6). Cette classe d'âges représentant seulement 20 % de la population française, les 65 ans et plus sont nettement plus touchés par les formes fatales de grippe que les moins de 65 ans.

Les estimations fournies par Santé publique France montrent qu'en moyenne chaque année, les systèmes de surveillance en France métropolitaine recensaient plus d'un 1 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. Ces chiffres soulignent l'impact considérable de la grippe saisonnière pour la santé publique. Il est

par ailleurs 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.

L'impact de la grippe diffère selon l'âge :

- Les enfants âgés de moins de 15 ans, et plus particulièrement ceux âgés de 2 à 5 ans, sont surreprésentés parmi les cas de grippe et syndromes grippaux vus en consultation de médecine de ville (9 % pour les moins de 2 ans, 19 % pour les 2-5 ans, 15 % pour les 6-14 ans) et aux urgences (14 % pour les moins de 2 ans, 23 % pour les 2-5 ans, 15 % pour les 6-14 ans) ;
- les adultes âgés de 65 ans ou plus et les enfants âgés de moins de 2 ans sont plus concernés par les formes de grippe nécessitant une hospitalisation y compris en réanimation (respectivement 42 % et 16 % pour les hospitalisations ; 44 % et 4 % pour les admissions en réanimation) ;
- les adultes âgés de 65 ans et plus sont très nettement surreprésentés parmi les décès attribuables à la grippe (23 % des décès en réanimation). Néanmoins, le nombre estimé de décès liés à la grippe survenant chez les personnes âgées de moins de 65 ans a avoisiné un millier lors de certaines épidémies au cours de la période d'étude, ce qui représente un volume de décès non négligeable dans cette population⁸. Concernant les enfants, 10 % des décès en réanimation concernent enfants âgés de 2-14 ans et 8 % les moins de 2 ans).

Les fluctuations observées, d'une saison à l'autre, de l'impact sur les différentes classes d'âges sont principalement dues à la diversité des virus grippaux circulant chaque année, qui ne touchent pas de manière homogène l'ensemble de la population. À titre d'exemple, la sévérité des épidémies de grippe tend à être plus marquée chez les personnes âgées de 65 ans et plus lorsque le sous-type grippal A(H3N2) domine, tandis que le sous-type A(H1N1)pdm09 a tendance à avoir un impact plus important chez les jeunes adultes.

⁸ Les données de mortalité liées à la grippe pour la période 2011-2012 à 2019-2020 (estimées par un modèle développé par Santé publique France à partir des données de mortalité toutes causes (Insee)) sont comprises entre 18 [-174 ; 210] (saison 2013-2014) et 1216 [784 ; 1648] (saison 2012-2013) pour les 65-74 ans et entre 657 [-113 ; 1427] (saison 2013-2014) et 13 136 [11420 ; 14603] (données 2016-2017) pour les plus de 75 ans.

Tableau 6 Répartition par classes d'âges 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, France métropolitaine (source : Santé publique France)

Epidémie	Moins de 65 ans		65 - 74 ans		75 ans et plus	
	N	IC95%	N	IC95%	N	IC95%
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]

2.3. Le programme de vaccination contre la grippe saisonnière en France en 2022

2.3.1. Les données de couverture vaccinale en France

Les données en vie réelle sur la couverture vaccinale contre la grippe saisonnière en France ont été fournies par Santé publique France. Les estimations de couverture vaccinale ont été réalisées, à partir des données du SNDS (Système National des Données de Santé). Les personnes à risque pour la grippe (personnes ayant une maladie chronique telle que définie dans la recommandation vaccinale en vigueur en 2022 et les personnes âgées de plus de 65 ans) sont repérées dans la base de données parce qu'elles bénéficient d'une ALD ou pour celles atteintes d'asthme ou de BPCO via un algorithme basé sur leur consommation de médicaments.

- La liste des affections longues durées (ALD) pour lesquelles l'Assurance maladie assure la prise en charge du vaccin contre la grippe est la suivante : 1) accident vasculaire cérébral invalidant ; 5) insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves ; 6) maladies chroniques actives du foie et cirrhoses ; 7) déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immunodéficience humaine ; 8) diabète de type 1 et diabète de type 2 ; 9) forme grave des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ; 10) hémoglobinopathies, hémolyses, chroniques constitutionnelles et acquises sévères ; 13) maladie coronaire ; 14) insuffisance respiratoire chronique grave ; 18) mucoviscidose ; 19) néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif ; 20) paraplégie ; 28) suite de transplantation d'organes.
- Les données pour les sujets de moins de 65 ans sous-estiment très probablement la réalité dans la mesure où certaines personnes à risque (dans une proportion inconnue) peuvent se faire vacciner contre la grippe sans avoir recours à leur bon de prise en charge de l'Assurance Maladie, en particulier dans un cadre professionnel, ou dans les régimes particuliers. De plus, ces estimations n'incluent pas les femmes enceintes ni les personnes présentant une obésité morbide, qui font pourtant partie des cibles vaccinales⁹. Par ailleurs, le numérateur donne le nombre de vaccins délivrés à ces groupes à risque et non celui des vaccins réellement injectés.

2.3.1.1. Les données observationnelles rapportées par Santé publique France

Le nombre exact des enfants à risque ciblés par la vaccination n'est pas connu : les médecins vaccinent les enfants avec une ALD (repérés par l'assurance maladie) mais aussi les enfants ayant une pathologie non prise en charge par une ALD (obésité, asthme, entourage d'une personne immunodéprimée, etc.). Par conséquent, il est difficile de calculer le taux réel de vaccination de la population ciblée.

⁹ En ce qui concerne les femmes enceintes, leur sage-femme, médecin ou infirmier peuvent leur remettre un bon de prise en charge à 100 % permettant de retirer gratuitement le vaccin en pharmacie. En ce qui concerne les personnes obèses, le médecin traitant, le pharmacien, l'infirmier peut remettre un bon de prise en charge permettant d'obtenir gratuitement le vaccin.

En France métropolitaine l'estimation de (Tableau 7) la couverture vaccinale des personnes ciblées par la vaccination montre que celle-ci augmente avec l'âge.

- Lors de la dernière saison, elle s'élevait à 13,9 % chez les enfants âgés de moins de 2 ans, à 17,2 % chez les enfants âgés de 2 à 5 ans et 20,0 % chez les enfants âgés de 6 à 14 ans (vs à 36,2 % chez les sujets 15-64 ans et à 57,3 % chez les personnes âgées de 65 ans et plus).
- La couverture vaccinale en 2021-2022 (avec près de 15 millions de personnes concernées) est en baisse par rapport à la saison précédente (53,1 % *versus* 56,3 % pour l'ensemble des sujets à risque) mais elle est en augmentation par rapport à la saison 2019-2020 (53,1 % *versus* 48,2 % pour l'ensemble des sujets à risque). La couverture vaccinale de la saison 2020-2021 a été particulièrement élevée probablement en raison de l'épidémie de Covid-19.

Dans les DOM (Tableau 7), l'estimation de la couverture vaccinale montre qu'elle est très faible (15 % en 2021-2022 pour l'ensemble des sujets à risque), notamment chez les enfants et les personnes âgées de moins de 65 ans. En 2021-2022, la couverture vaccinale est en baisse par rapport aux saisons précédentes. Lors de la dernière saison elle s'élevait à 11,1 % chez les enfants âgés de moins de 2 ans, à 7,7 % chez les enfants âgés de 2 à 5 ans et 7,6 % chez les enfants âgés de 6 à 14 ans (vs 36,2 % chez les sujets 15-64 ans et à 57,3 % chez les personnes âgées de 65 ans et plus).

Si on se réfère à l'objectif de couverture vaccinale contre la grippe saisonnière défini par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui est fixé à 75 % pour les populations ciblées par les recommandations (personnes à risque)¹⁰, la couverture vaccinale est insuffisante en France.

Tableau 7 Couverture vaccinale grippe par classe d'âge, 2017-2022, France entière

Saison grippale	2021-2022	2020-2021	2019-2020	2018-2019	2017-2018
France métropolitaine					
< 2 ans	13,9 %	17,5 %	16,0 %	12,3 %	13,2 %
2-5 ans	17,2 %	22,6 %	18,4 %	16,5 %	18,4 %
6-14 ans	20,0 %	25,6 %	19,8 %	19,0%	31,6 %
15-64 ans	36,2 %	40,6 %	32,8 %	30,9 %	30,5 %
≥ 65 ans	57,3 %	60,4 %	52,4 %	51,5 %	50,0 %
Total < 65 ans	34,7 %	39,1 %	31,3%	29,5 %	29,2 %
Total sujet à risque	53,1 %	56,3 %	48,2 %	47,2 %	45,7 %
DOM					
< 2 ans	11,1 %	10,4 %	16,7 %	14,9 %	12,2 %
2-5 ans	7,7 %	10,3 %	14,1 %	10,9 %	11,2 %
6-14 ans	7,6 %	12,9 %	11,6 %	9,4 %	11,9 %
15-64 ans	9,8 %	14,8 %	13,1 %	11,2 %	11,8 %

¹⁰ https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/info_presse_grippe_14_10_2021.pdf

Saison grippale	2021-2022	2020-2021	2019-2020	2018-2019	2017-2018
≥ 65 ans	16,4 %	23,0 %	20,1 %	17,6 %	18,6 %
Total < 65 ans	9,7 %	14,8 %	13,4 %	11,2 %	11,4 %
Total sujet à risque	15,0 %	21,3 %	18,6 %	16,1 %	16,6 %

France entière

< 2 ans	13,9 %	17,5 %	16,0 %	12,3 %	13,2 %
2-5 ans	17,2 %	22,5 %	18,4 %	16,5 %	16,3 %
6-14 ans	19,9 %	25,5 %	19,7 %	18,9 %	19,6 %
15-64 ans	35,8 %	40,2 %	32,4 %	30,6 %	30,2 %
≥ 65 ans	34,3 %	38,7 %	31,0 %	29,7 %	28,9 %
Total < 65 ans	56,8 %	59,9 %	52,0 %	51,0 %	49,7 %
Total sujet à risque	52,6 %	55,8 %	47,8 %	46,8 %	45,6 %

Source : SNDS/DCIR, exploitation Santé publique France

2.3.2. Les vaccins disponibles en France chez l'enfant

2.3.2.1. Les vaccins antigrippaux disponibles en France chez l'enfant

Deux types de vaccins antigrippaux sont disponibles en France chez l'enfant : un vaccin antigrippal inactivé et un vaccin antigrippal vivant atténué. Les vaccins trivalents ont été progressivement remplacés par des vaccins tétravalents, qui couvrent une souche de virus B supplémentaire. Cinq vaccins disposent, en 2022, d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention de la grippe saisonnière chez l'enfant : quatre vaccins inactivés et un vaccin vivant atténué (Tableau 8). Ces vaccins sont utilisés conformément à leur AMM et sans distinction, la CTV n'ayant pas recommandé préférentiellement un vaccin par rapport à l'autre dans la stratégie vaccinale en vigueur.

La HAS a recommandé, en 2021, l'utilisation en pédiatrie de vaccins tétravalents pour la vaccination des populations cibles, bien que le poids des virus grippaux de type B soit inférieur à celui des virus de type A selon les saisons de grippe, mais compte tenu de l'évolution divergente des deux lignées de virus B (7).

Pour la campagne contre la grippe saison 2022-2023, 4 vaccins antigrippaux tétravalents injectables sont disponibles : Fluarix Tetra, Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra (à partir de l'âge de 6 mois) et Flucelvax Tetra (à partir de l'âge de 2 ans).

Tableau 8 Vaccins antigrippe disposant d'une AMM chez le nourrisson et l'enfant en France en 2022

Vaccin (laboratoire)	Type de vaccin	Forme pharmaceutique	Posologie	AMM
Vaxigrip Tetra (Sanofi Pasteur) (8)	Vaccin inactivé à virion fragmenté	Suspension injectable (IM ou SC)	Enfants âgés de 6 mois à 17 ans révolus : une dose de 0,5 ml Pour les enfants âgés de moins de 9 ans n'ayant pas été vaccinés auparavant contre la grippe, une seconde dose de 0,5 ml devra être administrée après un intervalle d'au moins quatre semaines	11/08/2016 (AMM initiale) 31/01/2018 (extension d'indication chez les nourrissons à partir de 6 mois)
Influvac Tetra (Mylan Medical SAS) (9)	Vaccin inactivé à antigènes de surface	Suspension injectable (IM ou SC)	Enfants âgés de 6 mois à 17 ans révolus : une dose de 0,5 ml Pour les enfants de moins de 9 ans n'ayant pas été vaccinés auparavant par un vaccin antigrippal saisonnier, une seconde dose de 0,5 ml devra être administrée après un intervalle d'au moins quatre semaines	08/09/2017 (AMM initiale) 03/05/2021 (extension d'indication chez les nourrissons à partir de 6 mois)
Fluarix Tetra (GSK) (10)	Vaccin inactivé à virion fragmenté	Suspension injectable (IM)	Enfants à partir de 6 mois : une dose de 0,5 ml Pour les enfants de moins de 9 ans n'ayant pas été vaccinés auparavant contre la grippe, une seconde dose devra être injectée après un intervalle d'au moins quatre semaines	19/06/2013 (AMM initiale) 02/02/2018 (extension d'indication chez les nourrissons à partir de 6 mois)
Fluenz Tetra [Ⓟ] (AstraZeneca) (11)	Vaccin vivant atténué	Suspension pour pulvérisation nasale Voie intranasale	Enfants âgés de 24 mois à 17 ans révolus : 0,2 ml (1 dose de 0,1 ml dans chaque narine) Chez les enfants < 9 ans n'ayant pas été auparavant vaccinés contre la grippe saisonnière, une seconde dose devra être administrée après un intervalle d'au moins quatre semaines	04/12/2013 (AMM initiale) 20/11/2018 (renouvellement d'AMM)
Flucelvax Tetra (ARROW génériques) [Ⓟ] (12)	Vaccin inactivé à antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires	Suspension injectable (IM)	Enfants à partir de 2 ans : - 2 ans à < 9 ans : une ou deux doses de 0,5ml - ≥ 9 ans : une dose de 0,5 ml Chez les enfants < 9 ans n'ayant pas été auparavant vaccinés contre la grippe saisonnière, une seconde dose devra être administrée après un intervalle d'au moins quatre semaines	12/12/2018 (AMM initiale) 22/10/2020 (extension d'indication chez les enfants à partir de 2 ans)

IM : intra-musculaire ; SC : sous-cutané ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; ml : millilitres)

(h) : Arrow est l'exploitant et Seqirus Netherlads B.V. est le titulaire de l'AMM

(Ⓟ) : Vaccin non commercialisé en France

2.3.2.2. Composition des vaccins antigrippaux

Les modifications génétiques constantes des virus grippaux imposent d'ajuster chaque année la composition du vaccin pour y introduire les souches les plus récentes en circulation. Sur la base des informations recueillies par le réseau de surveillance mondial¹¹, l'OMS définit la composition du vaccin pour qu'il soit efficace contre les souches les plus récentes en circulation (2 fois par an (pour chacun des hémisphères) ou en fin d'hiver pour l'hiver suivant pour l'hémisphère nord).

Les vaccins inactivés et les vaccins vivants atténués contre la grippe saisonnière sont disponibles sous forme de formulations trivalentes ou tétravalentes (seuls les vaccins tétravalents sont utilisés en 2022 lors des campagnes de vaccination grippe en France). La formulation trivalente contient 2 sous-types grippaux A, A(H1N1)pdm09 et A(H3N2), et 1 virus grippal B (lignée Yamagata ou Victoria), tandis que la formulation tétrivalente comprend les 2 virus grippaux A et 2 virus grippaux B (1 de chaque lignée).

Les vaccins antigrippaux homologués sont produits par culture sur œufs, par culture cellulaire ou par recombinaison ; des formulations adjuvantées et à forte dose sont disponibles pour certaines populations (3).

→ Vaccins inactivés

Les vaccins inactivés sont injectables par voie sous-cutanée ou intramusculaire et sont de trois types différents : les vaccins à virus entier, constitués de virions complets qui ont été tués ou inactivés (ces vaccins ont été remplacés dans la plupart des pays par les deux autres classes, moins réactogènes) ; les vaccins sous-unités, composés uniquement d'antigènes de surface H et N purifiés du virus ; les vaccins à virus fragmenté, dans lesquels la structure virale est brisée par un détergent et qui contiennent des antigènes de surface et internes au virus. Les vaccins produits sur œufs ou en culture cellulaire utilisent rarement des virions inactivés entiers en raison du taux élevé d'effets indésirables, en particulier chez les enfants. Les vaccins fractionnés et sous-unitaires, contenant des antigènes HA et NA purifiés à partir de virions entiers, sont largement utilisés. Les formulations des vaccins antigrippaux tétravalents et trivalents inactivés destinés aux sujets âgés de ≥ 6 mois contiennent 15 μg de chacun des sous-types de HA par dose¹².

→ Vaccins vivants atténués

Les vaccins antigrippaux vivants atténués sont préparés sur œufs embryonnés et administrés sous forme de spray nasal à dose unique contenant des virus susceptibles de répliquer. Dans ces vaccins, la HA et la NA du virus cible sont réassorties par des méthodes classiques de passage en série sur œufs avec les souches cible et donneuse réunies ou par des méthodes de génétique inverse. Les deux méthodes produisent la souche mère atténuée, adaptée au froid et sensible à la température, qui exprime la HA et la NA de la souche cible (ou au minimum la HA de la souche cible).

¹¹ Le réseau mondial de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la surveillance de la grippe rassemble les Centres collaborateurs et Centres de référence pour la grippe de l'OMS du monde entier. Il est chargé de suivre l'évolution des virus en circulation chez l'homme et d'identifier rapidement les nouvelles souches.

¹² Depuis 2019, des vaccins inactivés à forte dose, contenant 60 μg de HA par souche, ont été mis au point. Ils sont disponibles sous forme de vaccins quadrivalents et sont principalement destinés aux personnes âgées de 65 ans ou plus.

→ Vaccins recombinants

Les premiers vaccins recombinants à avoir été homologués, en 2013, étaient des vaccins (trivalents) à hémagglutinine recombinante. L'hémagglutinine recombinante est produite en culture dans des cellules d'insecte au moyen d'un système d'expression du baculovirus et ne contient pas de conservateur, ni de protéines de l'œuf. Comme le procédé de fabrication ne repose pas sur la sélection de virus vaccinaux cultivés sur des œufs, les mutations adaptatives liées à la culture sur œufs, qui peuvent réduire l'efficacité vaccinale, sont évitées. Des formulations tétravalentes présentent des profils d'efficacité et de sécurité satisfaisants, à l'instar des vaccins trivalents (3), mais ne sont pas disponibles en France.

2.3.3. État des lieux des données d'immunogénicité selon l'âge, le type de vaccin et le mode d'administration

En l'absence de corrélat de protection reconnu, les effets de la vaccination contre la grippe saisonnière sont estimés en fonction de différents paramètres immunologiques et cliniques observés : l'élévation du titre des anticorps neutralisants dirigés contre les antigènes de surface HA, la proportion de personnes chez lesquelles le titre des anticorps dépasse un seuil déterminé, la réponse immunitaire cellulaire. Le taux de séroprotection est la proportion de sujets dont le titre d'anticorps IH est égal ou supérieur à 1:40 après la vaccination. Le taux de séroconversion est la proportion de sujets dont le titre d'anticorps IH augmente considérablement après la vaccination (exemple : passage d'une valeur \leq 1:10 à une valeur égale ou supérieure à 1:40).

2.3.3.1. Rappels sur les critères d'évaluation de l'immunogénicité chez l'enfant

L'interprétation des données d'immunogénicité des vaccins antigrippaux est réalisée conformément aux critères établis par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour l'obtention d'une AMM pour un vaccin grippal inactivé (13). Le *Guideline* EMA sur l'évaluation des données cliniques et non cliniques des vaccins grippaux du 21/07/2016 (EMA/CHMP/VWP/457259/2014) est toujours en vigueur en 2022 (14). Les tests recommandés dans ce guide, pour l'évaluation de l'immunogénicité des vaccins grippaux, sont le test d'inhibition de l'hémagglutination (IHA), la technique d'hémolyse radiale (SRH), le test de neutralisation des virus (VNA) et la mesure de l'immunité cellulaire (Tableau 9).

Les critères d'immunogénicité chez l'enfant pour l'AMM à partir de l'âge de 9 ans sont les suivants : moyennes géométriques des titres d'anticorps mesurés par inhibition de l'hémagglutination (IH) et taux de séroconversion définie par un titre d'anticorps IH pré vaccinal $<$ 1:10 et un titre postvaccinal \geq 1:40 ou par un titre pré vaccinal de \geq 1:10 et une multiplication d'au moins par 4 du titre d'anticorps sérique IH postvaccinal.

Dans le cadre de l'extension d'indication aux enfants d'âge $>$ 2 ans, les critères d'immunogénicité pour la population des 4-18 ans sont les suivants : moyennes géométriques des titres d'anticorps IH et pourcentage de sujets ayant atteint une séroconversion (taux de séroconversion) définie par un titre d'anticorps IH pré vaccinal $<$ 1:10 et un titre postvaccinal \geq 1:40 ou par un titre pré vaccinal \geq 1:10 et une multiplication d'au moins par 4 du titre d'anticorps sérique IH postvaccinal.

Tableau 9 Critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA (CHMP)

	Adultes (18-60 ans)	Sujets âgés (> 60 ans)
Taux de séroprotection [‡]	> 70 %	> 60 %
Taux de séroconversion [#]	> 40 %	> 30 %
Facteur de séroconversion [*]	> 2,5	> 2

(‡) Pourcentage de sujets dont le titre en anticorps post-vaccination est $\geq 1:40$

(#) Le pourcentage de sujets ayant atteint une séroconversion (taux de séroconversion) définie par : a) pour les sujets ayant un titre pré-vaccination $< 1:10$, pourcentage de sujets dont le titre post-vaccination est $\geq 1:40$; b) pour les sujets ayant un titre pré-vaccination $\geq 1:10$, pourcentage de sujets dont le titre post-vaccination en anticorps multiplié par 4.

(*) Rapport des moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps entre la post- et la pré-vaccination

À noter que des recommandations relatives au développement clinique des vaccins antigrippaux ont été publiées par l'EMA en 2016 (14). Selon ces recommandations, la mesure des taux de séroprotection ne devrait plus faire partie des données obligatoires à soumettre pour l'évaluation de l'immunogénicité d'un vaccin grippal. En effet, pour les vaccins grippaux à virus inactivé, il a longtemps été accepté qu'un titre en anticorps IHA de 1:40 conférerait une efficacité protectrice contre la maladie d'environ 50 % (15), et ce d'après des études menées chez des adultes en bonne santé. Toutefois ceci est remis en cause par des données plus récentes qui montrent que ces corrélats pourraient varier en fonction de différents facteurs (âge, caractéristiques individuelles, type de vaccin). Dans une analyse chez des enfants naïfs de vaccination grippale, âgés de 6 à 72 mois, après une vaccination avec un vaccin grippal trivalent, un titre en anticorps IHA de 1:110 était associé à un taux de protection contre la maladie de 50 % et des titres de 1:215, 1:330 et 1:629 prédisaient des taux de protection de 70 %, 80 % et 90 % respectivement. Le titre conventionnel chez l'adulte de 1:40 était associé à une protection de seulement 22 % (16). L'EMA estime donc que davantage d'études sont nécessaires pour mieux définir et valider des corrélats de protection chez l'enfant.

De plus, pour une indication incluant l'utilisation des vaccins antigrippaux chez les enfants âgés de 6 à 35 mois, une démonstration de l'efficacité vaccinale protectrice dans la prévention de la grippe est également exigée.

2.3.3.2. Immunogénicité du vaccin Fluarix Tetra

Fluarix Tetra est un vaccin grippal tétravalent inactivé injectable disposant d'une AMM chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 ans depuis juin 2013 (10). Une extension d'indication à partir de l'âge de 6 mois obtenue le 2 février 2018 repose essentiellement sur les données d'immunogénicité, d'efficacité clinique et de tolérance issues de l'étude de phase III (GQM05) ayant comparé l'efficacité clinique de Vaxigrip Tetra (QIV) au placebo et son immunogénicité à celle de deux vaccins trivalents VAXIGRIP, l'un contenant la souche B/Victoria (TIV1), l'autre une souche B/Yamagata (TIV2) chez des nourrissons et des enfants âgés de 6 à 35 mois en bonne santé non antérieurement vaccinés (17).

Contrairement à la forme trivalente du vaccin, la possibilité d'administration à demi-dose chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 6 mois à 3 ans n'est pas mentionnée dans le RCP compte tenu de l'absence de différence significative en termes de réactogénicité dans les études disponibles.

Comme chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 3 ans, les données d'évaluation du vaccin Fluarix Tetra chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 35 mois, en termes d'efficacité et d'immunogénicité, indiquent que celui-ci aura une efficacité équivalente aux vaccins trivalents inactivés vis-à-vis des trois souches communes et un effet supérieur vis-à-vis de la souche B additionnelle. Le profil de tolérance évalué chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 35 mois semble comparable à celui des vaccins trivalents inactivés.

2.3.3.3. Immunogénicité du vaccin Vaxigrip Tetra

Le vaccin Vaxigrip Tetra (laboratoire Sanofi Pasteur) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 11 août 2016 pour l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 3 ans pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types viraux de la grippe A et les deux types viraux de la grippe B contenus dans le vaccin (8). Une extension d'indication chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans a été obtenue le 31 janvier 2018 (18).

Chez les enfants âgés de 3 à 17 ans, les données d'immunogénicité de Vaxigrip Tetra ont été évaluées par la Haute Autorité de Santé (19).

- Les données d'évaluation du vaccin Vaxigrip Tetra en termes d'immunogénicité chez les enfants âgés de 3 à 17 ans laissent présager que celui-ci aura une efficacité équivalente aux vaccins trivalents inactivés vis-à-vis des trois souches communes et un effet supérieur vis-à-vis de la souche B additionnelle.

Dans le cadre de l'extension pédiatrique chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 35 mois en bonne santé non antérieurement vaccinés, les données d'immunogénicité de Vaxigrip Tetra ont été comparées à celle de deux vaccins trivalents VAXIGRIP, l'un contenant la souche B/Victoria, l'autre une souche B/Yamagata. Elles ont été évaluées par la Haute Autorité de Santé (20).

- Comme chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 3 ans, les données d'évaluation du vaccin Vaxigrip Tetra en termes d'immunogénicité chez des nourrissons et les enfants âgés de 6 à 35 mois en bonne santé laissent présager que celui-ci aura une efficacité équivalente aux vaccins trivalents inactivés vis-à-vis des trois souches communes et un effet supérieur vis-à-vis de la souche B additionnelle.

2.3.3.4. Immunogénicité du vaccin Influvac Tetra

Le vaccin Influvac Tetra (laboratoire MYLAN MEDICAL SAS) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 3 mai 2021 pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types viraux de la grippe A et les deux types viraux de la grippe B contenus dans le vaccin chez les enfants à partir de l'âge de 6 mois (21). Initialement, Influvac Tetra était indiqué pour la prévention de la grippe chez les adultes à partir de 18 ans, l'indication a été étendue à tous les enfants âgés de 3 ans et plus le 26 octobre 2018.

Chez les enfants âgés de 3 à 17 ans, les données d'immunogénicité du vaccin Influvac Tetra ont été évaluées par la Haute Autorité de Santé (22).

- Les données d'évaluation montrent que la réponse immunitaire induite par Influvac Tetra est non-inférieure à celle induite par les vaccins trivalents injectables en termes de moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps (critère de jugement principal) et de taux de séroconversion. Les MGT post-vaccination de la lignée B additionnelle du

vaccin tétravalent ont été significativement supérieures par rapport aux vaccins trivalents.

- Les données disponibles en termes d'immunogénicité laissent présager que celui-ci aura une efficacité équivalente aux vaccins trivalents inactivés vis-à-vis des trois souches communes et un effet supérieur vis-à-vis de la souche B additionnelle.

Chez l'enfant de 6 à 35 mois, les données d'immunogénicité du vaccin Influvac Tetra ont été évaluées par la Haute Autorité de Santé (7). En conclusion, le calendrier de primovaccination induit une réponse sérologique suffisante, vérifiée par l'augmentation des anticorps contre l'hémagglutinine et la neuraminidase, et par la présence d'anticorps neutralisant le virus de la grippe pour les quatre souches considérées. Les informations concernant la revaccination et la réponse immunitaire à une autre dose un an après la primovaccination sont acceptables.

- Ainsi, les données disponibles concernant le vaccin Influvac Tetra en termes d'immunogénicité sont acceptables et comparables à celles d'autres vaccins recommandés pour les nourrissons et les jeunes enfants, ainsi qu'aux vaccins tétravalents recommandés pour d'autres groupes d'âge.

2.3.3.5. Immunogénicité du vaccin Flucelvax Tetra

Le vaccin Flucelvax Tetra (laboratoire Seqirus Netherlands B.V) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 12 décembre 2018 dans l'indication « Prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 9 ans » (12). L'AMM a été étendue le 22/10/2020 pour une indication à partir de l'âge de 2 ans. C'est un vaccin grippal tétravalent inactivé contenant les antigènes de surface (hémagglutinine et neuraminidase) du virus de la grippe inactivé, produits à partir de souches grippales cultivées sur cellules rénales canines Madin Darby (MDCK).

Les données d'immunogénicité du vaccin Flucelvax Tetra chez les enfants et les adolescents âgés de 9 à 17 ans ont été évaluées par la Haute Autorité de Santé (23).

- Les données d'évaluation montrent que pour chacune des 4 souches virales, la réponse immunitaire induite par Flucelvax Tetra a été non-inférieure à celle induite par les vaccins trivalents injectables en termes de moyenne géométrique des titres en anticorps et de taux de séroconversion. La réponse des anticorps contre les souches B du virus grippal contenues dans Flucelvax Tetra était supérieure à la réponse en anticorps après la vaccination par un vaccin trivalent contenant une souche B du virus grippal de la lignée alternative. Aucun élément n'a permis d'indiquer que l'ajout d'une seconde souche B interférerait sur la réponse immunitaire des autres souches contenues dans le vaccin.
- Les données d'immunogénicité disponibles avec le vaccin Flucelvax Tetra laissent présager que son efficacité sera équivalente à celle du vaccin trivalent inactivé produit sur cultures cellulaires OPTAFU vis-à-vis des trois souches communes et un effet supérieur vis-à-vis de la souche B additionnelle.

Chez les enfants âgés de 2 à 9 ans, les données d'immunogénicité du vaccin Flucelvax Tetra sont fournies par l'essai V130_12 de phase 3-4, stratifié, randomisé comparant l'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance du vaccin Flucelvax Tetra à celles d'un vaccin non grippal (vaccin méningococcique ACWY) chez des enfants sains âgés de 2 à 17 ans dans 8 pays : Australie, Philippines et Thaïlande (saison 1) Estonie et Finlande (saison 2), Estonie, Finlande, Lituanie, Pologne et Espagne (saison 3) (24).

- La population pour l'évaluation de l'immunogénicité incluait 721 enfants (364 dans le groupe IIV4c et 357 dans le groupe comparateur). Entre les 2 saisons (saisons 2 et 3) au cours desquelles les sérologies ont été effectuées, les MGT des anticorps IH pour les 4 souches vaccinales dans le groupe IIV4c étaient de 283,5 à 380,7 contre la souche A/H1N1, 67,6 à 168,7 contre la souche A/H3N2, 45,3 à 66,8 contre la souche B/Victoria, et 52,8 à 108,5 contre la souche B/Yamagata. Il n'y avait pas d'augmentation des MGT post-vaccination dans le groupe comparateur (Tableau 10).
- Les données d'évaluation montrent que la vaccination par Flucelvax Tetra induit une réponse sérologique suffisante chez les enfants âgés de 2 ans à 9 ans (pour rappel l'AMM de ce vaccin est à partir de l'âge de 2 ans).

Tableau 10 Données d'immunogénicité après vaccination par Flucelvax Tetra chez les enfants âgés de 2 ans à 9 ans d'après Nolan *et al.*, 2021 (24)

	Saison 2		Saison 3	
	IIV4c n = 210	Comparateur (n = 212)	IIV4c (n = 154)	Comparateur (n = 145)
A/H1N1				
MGT (IC _{95%})	283,5 (249,2-322,4)	49,2 (43,2-56,0)	380,7 (283,1-511,9)	48,2 (36,1-64,3)
GMR (IC _{95%})	5,8 (5,1-6,6)	1,0 (0,9-1,1)	9,7 (7,2-13,1)	1,2 (0,9-1,6)
% titre IH 1:≥ 40 à J1 (IC _{95%})	61,4 % (54,5-68,1)	58,5 % (51,5-65,2)	57,1 % (48,9-65,1)	53,1 % (44,7-61,4)
% titre IH ≥ 1:40 à J22 (IC _{95%})	88,6 % (83,5-92,5)	58,6 % (51,6-65,3)	94,8 % (90,0-97,7)	55,2 % (46,7-63,4)
Séroconversion (IC _{95%})	59,5 % (52,6 -66,2)	1,9 % (0,5 – 4,8)	74,0 % (66,4-80,8)	6,2 % (2,9-11,5)
A/H3N2				
MGT (IC _{95%})	168,7 (150,9-188,7)	96,3 (86,1-107,7)	67,6 (57,0-80,2)	16,7 (14,2-19,8)
GMR (IC _{95%})	1,7 (1,6-2,0)	1,0 (0,9-1,1)	4,1 (3,5- 4,9)	1,0 (0,9-1,2)
% titre IH ≥ 1:40 à J1 (IC _{95%})	93,3 % (89,1-96,3)	91,5 % (86,9-94,9)	27,9 % (21,0-35,7)	26,9 % (19,9-34,9)
% titre IH ≥ 1:40 à J22 (IC _{95%})	90,0% (85,1-93,7)	92,4 % (87,9-95,6)	74,0 % (66,4-80,8)	24,8 % (18,0-32,7)
Séroconversion (IC _{95%})	19,0 % (14,0-25,0)	1,9 % (0,5-4,8)	51,9 % (43,8-60,1)	1,4 % (0,2-4,9)
B/Victoria				
MGT (IC _{95%})	45,3 (39,7-51,5)	11,9 (10,5-13,6)	66,8 (51,3-87,0)	11,9 (9,2-15,4)
GMR (IC _{95%})	3,8 (3,3-4,3)	1,0 (0,9-1,1)	7,0 (5,4-9,1)	1,3 (1,0-1,6)
% titre IH ≥ 1:40 à J1 (IC _{95%})	25,2 % (19,5-31,7)	24,1 % (18,5-30,4)	13,6 % (8,6-20,1)	15,2 % (9,8-22,1)
% titre IH ≥ 1:40 à J22 (IC _{95%})	54,3 % (47,3-61,2)	24,3 % (18,7-30,7)	68,8 % (60,9-76,0)	13,1 % (8,1-19,7)

	Saison 2		Saison 3	
	IIV4c n = 210	Comparateur (n = 212)	IIV4c (n = 154)	Comparateur (n = 145)
Séroconversion (IC _{95%})	40,0 % (33,3-47,0)	2,9 % (1,1-6,1)	58,4 % (50,2-66,3)	3,4 % (1,1-7,9)
B/Yamagata				
MGT (IC _{95%})	52,8 (45,8-60,9)	12,3 (10,7-14,2)	108,5 (85,2-138,2)	21,7 (17,1-27,5)
GMR (IC _{95%})	4,6 (4,0-5,3)	1,1 (0,9-1,3)	5,3 (4,1-6,7)	1,1 (0,8-1,3)
% titre IH ≥ 1:40 à J1 (IC _{95%})	18,6 % (13,6-24,5)	20,3 % (15,1-26,3)	44,8 % (36,8-53,0)	49,0 % (40,6-57,4)
% titre IH ≥ 1:40 à J22 (IC _{95%})	63,8 % (56,9-70,3)	21,4 % (16,1-27,6)	79,2 % (72,0-85,3)	46,2 % (37,9-54,7)
Séroconversion (IC _{95%})	49,5 % (42,6-56,5)	4,8 % (2,3-8,6)	58,4 % (50,2-66,3)	1,4 % (0,2-4,9)
MGT : moyenne géométrique des titres en IHA 21 jours après la vaccination ; GMR : <i>geometric mean ratio</i> ou ratios des titres moyens géométriques entre J1 et J22 Titres IHA post-vaccination mesurés 21 jours après la dernière vaccination				

Par ailleurs, une méta-analyse a comparé l'immunogénicité des vaccins antigrippaux tétravalents inactivés par rapport aux vaccins antigrippaux trivalents inactivés chez des enfants âgés de 6 mois à 3 ans et de 3 ans à 18 ans (25). Dans chaque groupe d'âge des enfants et adolescents, l'immunogénicité du vaccin tétravalent pour les composants grippaux communs est similaire à celle du vaccin trivalent mais le vaccin tétravalent a une immunogénicité significativement plus forte pour la lignée B additionnelle par rapport au vaccin trivalent. Le vaccin tétravalent induit donc des réactions anticorps contre les quatre composants grippaux, générant en particulier un titre d'anticorps plus élevé que le vaccin trivalent dépourvu de la lignée B additionnelle.

2.3.3.6. Immunogénicité du vaccin Fluenz Tetra

Fluenz Tetra (laboratoire Astra Zeneca) est un vaccin vivant atténué administré par voie intranasale, indiqué dans la prévention de la grippe chez les enfants et les adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans. Ce vaccin entraîne une réponse immunitaire qui est considérée comme reproduisant la réponse induite par une infection grippale naturelle (26).

- La résistance à une infection grippale et à la maladie résulte à la fois d'une immunité muqueuse locale et d'une immunité systémique générale. Les propriétés biologiques du vaccin vivant atténué (adapté au froid, sensible à la température, atténué) permettent une réponse immunitaire protectrice sans entraîner de maladie clinique (27).

Bien que les anticorps sériques soient les principaux responsables de la protection du tractus respiratoire inférieur et soient des indicateurs de protection contre la maladie les plus communément mesurés, les anticorps muqueux locaux sont essentiels pour la protection du tractus respiratoire supérieur et peut-être plus importants pour la protection globale contre la grippe. Les anticorps muqueux locaux peuvent aussi être un meilleur indicateur de l'immunogénicité que les anticorps sériques pour les vaccins vivants atténués. Des études ont démontré que la

présence d'une réponse anticorps IHA après l'administration d'un vaccin vivant atténué permet une protection contre l'infection. Cependant, l'absence de réponse anticorps après l'administration d'un vaccin vivant atténué ne reflète pas l'absence de protection, comme l'ont montré des études cliniques avec une protection en l'absence de réponse anticorps significative (27).

L'immunogénicité du vaccin vivant atténué (trivalent) a été évaluée par des études d'efficacité randomisées versus placebo et versus vaccin inactivé, études conduites chez les enfants et les adultes, incluant des études où le vaccin vivant atténué était coadministré avec d'autres vaccins vivants¹³. L'immunogénicité reposait sur la réponse induite par le vaccin mesurée par le titre des anticorps contre l'hémagglutinine du virus grippal. Le vaccin vivant atténué s'est montré être autant, sinon plus, immunogène que le vaccin trivalent inactivé chez les enfants, alors que le vaccin trivalent inactivé était typiquement plus immunogène chez les adultes (27).

- Des taux de séroconversion plus importants sont observés avec les vaccins vivants atténués chez les individus séronégatifs à l'inclusion par rapport à des individus séropositifs à l'inclusion, à la fois dans des populations d'enfants et d'adultes.
- L'immunité acquise naturellement contre la grippe dure typiquement plus longtemps et est plus large que celle induite par les vaccins inactivés, produisant une protection à la fois contre des souches antigéniquement similaires et des souches avec des glissements antigéniques¹⁴. On suppose que le vaccin vivant atténué peut stimuler une activité immunogène similaire à celle d'une infection naturelle du fait de l'exposition à plus d'antigènes présentés par le virus vaccinal par comparaison avec un vaccin inactivé. Le vaccin vivant atténué pourrait stimuler une réponse immune muqueuse à IgA et/ou cellulaire T et la production d'anticorps humoraux ayant une réaction croisée plus large qui peuvent conférer une protection croisée dans des circonstances où il y a une concordance suboptimale entre les souches grippales vaccinales et épidémiques (27).
- Le vaccin vivant atténué Fluenz Tetra (AstraZeneca) a obtenu le 4 décembre 2013 une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe sur la base d'une procédure centralisée, avec l'indication de prévention de la grippe chez les enfants âgés de 2 à 17 ans (11). Les données d'immunogénicité du vaccin Fluenz Tetra ont été évaluées par le HCSP.
- Ce vaccin diffère du vaccin Fluenz de même nature et qui avait fait l'objet d'un avis du HCSP le 21 octobre 2011, par l'adjonction d'une deuxième souche de virus grippal B afin de couvrir les deux lignées de virus de type B circulant (28).

En conclusion, Fluenz Tetra a démontré sa non-infériorité immunologique par rapport aux deux formulations de Fluenz, la limite supérieure de chacun des quatre intervalles de confiance

¹³ L'évaluation initiale du vaccin Fluenz (version trivalente) a été faite sur des études d'efficacité clinique versus placebo et versus vaccin inactivé et montrant une supériorité du vaccin vivant. Ces trois études ont estimé l'efficacité relative du vaccin de 35 % à 53 % (pour les souches grippales contenues dans le vaccin) et de 32 % à 55 % (pour les souches grippales). Lors du passage à la forme quadrivalente l'évaluation a été faite sur des critères d'immunogénicité, dont la pertinence peut être questionnée puisque le vaccin est protecteur via l'immunité muqueuse et non par les anticorps circulants. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live attenuated compared to inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 685-696 ; Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr. Infect. Dis J.* 2006; 25:870-879 ; Fleming D, Crovari P, Wahn U, et al. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006; 25: 860-869

¹⁴ Mutations provoquant des modifications mineures des hémagglutinines et neuraminidases ; le nouveau variant restant très proche du précédent.

(à 5 %), pour les rapports de moyenne géométrique des titres en anticorps IHA spécifiques à la souche après la dose, étant $\leq 1,5$.

- Au total, les données d'évaluation du vaccin Fluenz Tetra en termes d'immunogénicité, laissent présager que celui-ci aura une efficacité équivalente à celle du vaccin trivalent Fluenz vis-à-vis des trois souches communes et de plus un effet vis-à-vis des souches B de chacune des deux lignées.
- Le 22 juin 2016, l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) aux États-Unis a recommandé que le vaccin Fluenz Tetra ne soit pas utilisé pendant les saisons grippales 2016-2017 et 2017-2018, en raison d'une moindre efficacité constatée pendant les saisons 2013 à 2016¹⁵. Toutefois, ce phénomène (non constaté en Europe) a été corrigé par un changement de souche et le vaccin est à nouveau recommandé depuis la saison 2018-2019 (29).

Cinq vaccins disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention de la grippe saisonnière chez l'enfant : quatre vaccins inactivés (Fluarix Tetra, Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra) et un vaccin vivant atténué (Fluenz Tetra). Ces vaccins peuvent être utilisés conformément à leur AMM et sans distinction, la HAS n'ayant pas recommandé préférentiellement un vaccin par rapport à l'autre dans la stratégie vaccinale actuellement en vigueur chez l'enfant avec comorbidité.

2.3.4. Etat des lieux des données de tolérance

2.3.4.1. Rappels des données RCP

Les effets indésirables rapportés dans les résumés des caractéristiques des produits sont rappelés dans le Tableau 11 ci-dessous. Ils sont classés par ordre de fréquence quand celle-ci est rapportée et de gravité.

Tableau 11 Liste des effets indésirables rapportés dans les RCP de chaque vaccin

Vaccin (nom de marque)	Descriptif des effets indésirables
Vaxigrip Tetra	<p>Effet indésirable non sévères</p> <ul style="list-style-type: none"> – Enfants < 24 mois : irritabilité (32,3 %), perte de l'appétit (28,9 %), pleurs anormaux (27,1 %), vomissements (16,1 %), somnolence (13,9 %) – Enfants 6-35 mois : douleur au site d'injection (26,8 %), fièvre (20,4 %), érythème au site d'injection (17,2 %) – Enfants 24-35 mois : malaise (26,8 %), céphalées (11,9 %) et myalgies (11,6 %) – Enfants 3-8 ans : malaise (30,7 %), myalgies (28,5 %), céphalées (25,7 %), gonflement au site d'injection (20,5 %), érythème au site d'injection (20,4 %), induration au site d'injection (16,4 %), frissons (11,2 %) – Enfants 3-17 ans : douleur au site d'injection (52,8 %) – Enfants 9-17 ans : myalgies (29,1 %), céphalées (24,7 %), malaise (20,3 %), gonflement au site d'injection (10,7 %) <p>Personnes âgées : Douleur au site d'injection (; 25,8 % des personnes âgées)</p> <p>Effets indésirables sévères à graves</p>

¹⁵ <https://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0622-laiv-flu.html>

Vaccin (nom de marque)	Descriptif des effets indésirables
	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie transitoire - Réactions allergiques, y compris anaphylactiques - Diarrhées, vomissements, douleur abdominale haute - Paresthésie, syndrome de Guillain-Barré, névrite, névralgie, convulsions, encéphalomyélite - Vascularites, telles que purpura de Henoch-Schonlein, avec atteinte rénale transitoire dans certains cas
Influvac Tetra	<p>Effet indésirable non sévères et fréquents</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfants 6-35 mois : irritabilité, agitation - Enfants 3-5 ans : somnolence, irritabilité, perte d'appétit - Enfants 6-17 ans : asthénie, céphalées <p>Enfant, quel que soit l'âge : douleur au site d'injection</p> <p>Effets indésirables sévères à graves de fréquence indéterminée</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie transitoire - Réactions cutanées généralisées incluant prurit, urticaire ou rash non spécifique, réactions allergiques, conduisant à un choc - Angioœdème - Névralgies, paresthésie, convulsions fébriles, troubles neurologiques, encéphalomyélite, névrite, syndrome de Guillain-Barré - Vascularites avec atteinte rénale transitoire (très rare)
Fluarix Tetra	<p>Effet indésirable non sévères</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfants 6 mois à 3 ans : irritabilité/agitation (14,9 %), perte d'appétit (12,9 %) - Enfants 3-5 ans : somnolence (9,8 %), irritabilité (11,3 %) - Enfants 6-17 ans : asthénie (12,6 %), myalgies (10,9 %), céphalées (8,0 %) - Enfant, quel que soit l'âge : douleur au site d'injection (15,6 % à 40,9 %) <p>Adultes < 18 ans : asthénie (11,1 %), céphalées (9,2 %), myalgies (11,8 %)</p> <p>Effets indésirables sévères à graves</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lymphadénopathie transitoire - Réactions allergiques (incluant les réactions anaphylactiques) - Névrite, encéphalomyélite aiguë disséminée, syndrome de Guillain-Barré - Urticaire, prurit, érythème - Angioœdème - Syndrome pseudo-grippal, malaise
Fluenz Tetra	<p>Effet indésirable non sévères et fréquents</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de l'appétit - Affections du système nerveux, céphalées - Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales - Congestion nasale, rhinorrhée - Myalgie - Anomalie au site au site d'injection - Malaise, fièvre <p>Effet indésirable non sévères et peu fréquents</p> <ul style="list-style-type: none"> - Épistaxis - Affections de la peau et du tissu sous-cutané, éruption cutanée - Affections musculosquelettiques - Atteintes systémiques - Réactions d'hypersensibilité (dont œdème facial, urticaire)

Vaccin (nom de marque)	Descriptif des effets indésirables
	Effets indésirables sévères à graves et rares <ul style="list-style-type: none"> – Syndrome de Guillain-Barré – Exacerbation des symptômes du syndrome de Leigh (encéphalomyopathie mitochondriale) – Réactions anaphylactiques – Troubles du métabolisme et de la nutrition
Flucelvax Tetra	Effet indésirable non sévères* <ul style="list-style-type: none"> – Enfants 2- ans : sensibilité au site d'injection (54 %), érythème au site d'injection (23 %), somnolence (21 %), irritabilité (19 %), induration au site d'injection (15 %), modification des habitudes alimentaires (14 %), ecchymose au site d'injection (11 %) – Enfants de 6-9 ans : douleur au site d'injection (61 %), érythème au site d'injection (25 %), induration au site d'injection (19 %), asthénie (16 %), céphalées (16 %), ecchymose au site d'injection (11 %) – Enfants 9-18 ans : douleurs au site d'injection (58 %), céphalées (22 %), érythème (19 %), asthénie (18 %), myalgies (16 %), induration au site d'injection (15 %)
<p>(*) : Très fréquent : > 10 % ; fréquent : de > 1 % à < 10 % ; peu fréquent : de > 0,1 % à < 1 % ; rare : de > 0,01 % à < 0,1 % ; très rare : < 0,001 %</p>	

2.3.4.2. Données de pharmacovigilance transmises par l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM)

Les données sur la tolérance et la sécurité des vaccins contre la grippe saisonnière en France ont été fournies par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les données sont issues de la base nationale de pharmacovigilance française (BNPV) qui répertorie tous les cas d'effets indésirables déclarés en France. Les données des PSURs, regroupant les données européenne et mondial (si disponibles) ont été analysées et aucune information significative susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque, pour la population âgée de 6 mois à 17 ans, n'a été identifiée.

Les bases de pharmacovigilance européenne (Eudravigilance) et de l'OMS (Vigilyse) n'ont pas été consultées.

En France, concernant les vaccins de la grippe, le bilan de pharmacovigilance a été effectué depuis la date de l'AMM de chacun des vaccins (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra, Fluarix Tetra, Fluenz Tetra) jusqu'au 11 juillet 2022 dans la tranche de population de 6 mois à 17 ans inclus sans comorbidité.

→ Données de pharmacovigilance du vaccin Vaxigrip Tetra

Sur la période du 11/08/2016 au 11/07/2022, 5 cas (âge médian de 11 ans [extrêmes : 21 mois – 12 ans]) d'effets indésirables non graves chez 3 garçons et 2 filles ont été rapportés. Ces cas correspondent à :

- 1 cas d'angioœdème ;
- 1 cas de réaction au site de vaccination ;
- 1 cas de fièvre, rash papuleux, syndrome de Gianotti et Crosti ;
- 1 cas de fièvre, céphalée, douleur oropharyngée, diarrhée, poids diminué ;
- 1 cas de grippe, complication de la vaccination, inefficacité médicamenteuse.

Aucun cas d'effet indésirable grave¹⁶ n'a été identifié, il n'y a pas de décès. La médiane de survenue de ces effets indésirables est de 1 jour [extrêmes : 0-46 jours], l'évolution clinique des 3 cas premiers cas cités ci-dessus a été d'évolution favorable et pour les 2 derniers cas, était toujours en cours au moment de la déclaration.

→ **Données de pharmacovigilance du vaccin Influvac Tetra**

Sur la période de 26/10/2018 au 11/07/2022, 7 cas d'effets indésirables (âge médian de 8 ans [extrêmes : 2 mois-17 ans]) chez 4 garçons et 3 filles, dont un cas d'événement indésirable grave¹⁶ et 5 cas de mésusage, ont été retrouvés, il n'y a pas de décès.

Les 6 cas non graves correspondent à :

- 2 cas d'erreur d'administration sans effet indésirable rapporté¹⁷ ;
- 3 cas d'utilisation du produit dans une indication non approuvée (2 cas rapportés sans effets indésirables associés et 1 cas associé à une réaction au site d'injection)
- 1 cas de nausée, fatigue, myalgie, frissons, fièvre, extrémités douloureuses, paresthésie avec un délai de survenue de 4 jours après la vaccination

Le cas grave signalé correspond à :

- 1 cas d'encéphalopathie et trouble psychotique bref avec facteur de stress marqué. Le cas décrit concerne une fille d'une dizaine d'année hospitalisée pour bouffée délirante aiguë survenue 8 jours après la vaccination par Influvac Tetra. Sur le plan sémiologique, le tracé électroencéphalographique était en faveur d'une encéphalopathie diffuse et l'IRM cérébrale réalisée était sans particularité. Les différents bilans effectués (bilan thyroïdien, bilan infectieux [ponction lombaire, PCR multiplex négative], bilan immunitaire, recherche de toxiques urinaires) n'évoquaient pas d'étiologie somatique ou psychologique. Sur le plan chronologique, la vaccination par Influvac Tetra était le seul traitement administré avant l'apparition des symptômes. L'évolution clinique a été lentement favorable permettant le retour à domicile 12 jours après le début des symptômes.

L'évolution clinique est favorable pour tous les cas (grave et non grave).

→ **Données de pharmacovigilance des vaccins Fluarix Tetra, Fluenz Tetra et Flucelvax Tetra**

Concernant les vaccins Fluarix Tetra, Fluenz Tetra et Flucelvax Tetra, en date du 11 juillet 2022, il n'y a aucun cas d'effet indésirable recensé dans la base nationale de pharmacovigilance chez les enfants sans comorbidité âgés de 6 mois à 17 ans en France.

Les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) de Flucelvax Tetra (données au 15 mars 2022), de Fluenz Tetra (données au 31 août 2021), de Fluarix Tetra (données au 15 mars 2022), d'Influvac Tetra (données au 15 mars 2022) et de Vaxigrip Tetra (données au 15 mars 2022) ont été revus. Aucune information significative susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque, pour la population âgée de 6 mois à 17 ans, n'a été identifiée.

¹⁶ Effet indésirable grave= Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé.

¹⁷ La question du risque d'augmentation de ce type d'erreur lorsque le vaccin contre la grippe saisonnière sera largement diffusé est à prendre en compte.

Le rapport du centre régional de pharmacovigilance Paris Henri Mondor (Créteil), couvrant la période du 01/07/2021 au 31/05/2022, ne rapporte aucun signal de sécurité chez l'enfant avec les vaccins antigrippaux.

La conclusion de l'ANSM est que, au vu des données de sécurité disponibles au niveau français, européen et mondial, aucun signal de sécurité particulier n'a été mis en évidence. Le profil de sécurité des vaccins contre la grippe dans la population des enfants âgés de 6 mois à 17 ans, sans comorbidité, correspondent à ceux rapportés dans leur RCP respectifs.

Les données de pharmacovigilance des vaccins contre la grippe chez l'enfant disponibles au niveau français ne montrent aucun signal particulier de sécurité. Les données de sécurité disponibles au niveau européen et mondial chez les enfants ne font état d'aucun signal de sécurité particulier. Le profil de sécurité attendu des vaccins contre la grippe dans la population des 6 mois à 17 ans en population générale *a priori* correspond à leurs RCP respectifs.

2.4. État des lieux des recommandations internationales sur la vaccination antigrippale des enfants sans comorbidité et rationnel

2.4.1. Rationnel de la recommandation de vaccination chez les enfants en bonne santé

En 2022, seize pays dont douze européens ont mis en place un programme de vaccination contre la grippe saisonnière des enfants et/ou des adolescents sans comorbidité (Tableau 12) : Autriche, Espagne, Finlande, Italie, Irlande, Estonie, Lettonie, Malte, Pologne, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie¹⁸. Hors d'Europe, ce type de programme a été mis en place, en Australie, au Canada (cependant au Québec la recommandation vient d'être supprimée pour les 6-23 mois), aux États-Unis et en Nouvelle-Zélande. Parmi les pays qui recommandent cette vaccination, le Royaume-Uni recommande préférentiellement le vaccin par voie intranasale préférentiellement aux vaccins injectables (excepté avant l'âge de 2 ans où il n'est pas recommandé).

Six pays ne recommandent pas à ce jour cette vaccination chez les enfants sans comorbidité : Allemagne, Belgique, Norvège, Pays-Bas, la Suisse et le Québec.

Les pays qui recommandent la vaccination contre la grippe saisonnière ont généralement appuyé leur décision sur les bénéfices directs en termes de réduction de la mortalité et de la morbidité dans cette population et par la bonne tolérance des vaccins antigrippaux chez l'enfant, mais également par les bénéfices indirects liés à la réduction de la transmission du virus grippal en raison d'une immunité collective. La vaccination des enfants permettrait de réduire

¹⁸ Au cours de la saison grippale 2017-2018, six des 30 États membres de l'UE/EEE recommandaient la vaccination antigrippale des enfants ou adolescents en bonne santé (Finlande, Lettonie, Malte, Slovaquie, Slovénie et Royaume-Uni) (30)

le nombre de cas de grippe ou de syndrome grippal et pourrait freiner la transmission communautaire, notamment aux groupes vulnérables.

Selon l’OMS, les données issues d’études menées dans des pays à revenu élevé ou intermédiaire montrent que la vaccination des enfants, en particulier ceux d’âge scolaire, est l’intervention qui a l’impact le plus important sur la transmission communautaire. À noter que les enfants âgés de moins de 5 ans ont un risque particulier de forme sévère de grippe ou de complications (3).

Pour rappel, en France, le Haut conseil de la santé publique avait estimé en 2014 (31) qu’il est licite d’envisager une stratégie complémentaire visant à la protection indirecte des sujets les plus à risque de complications par la vaccination des enfants. Il précisait que, dans l’attente des résultats du programme de vaccination mis en place au Royaume-Uni, la mise en œuvre en France d’une telle stratégie nécessitera :

- une mise à disposition du vaccin grippal vivant nasal, dont la meilleure efficacité a été établie chez l’enfant, et dont on continue à déplorer la non-disponibilité en médecine de ville en France ;
- une étude d’acceptabilité indépendante de cette stratégie auprès des professionnels de santé et du grand public ;
- l’obtention d’une couverture vaccinale élevée et qu’en conséquence cette stratégie ne pourra être mise en place en l’absence des mesures d’accompagnement qui permettent de l’obtenir.

Tableau 12 : État des lieux des recommandations internationales sur la vaccination antigrippale des enfants sans comorbidité

Pays, références	Commentaire
Pays dans lesquels la vaccination des enfants sans comorbidité est recommandée	
Australie (32)	<p>Recommandée de l’âge de 6 mois à 5 ans</p> <p>Le programme finance également depuis 2015 la vaccination chez les enfants Aborigènes et les autochtones du Déroit de Torres âgés de 6 mois à moins de 5 ans.</p> <p>L’État de Western Australia finance la vaccination grippale chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 5 ans (59 mois) depuis 2008.</p> <p>Tous les autres Etats australiens (New South Wales, Victoria, Queensland, South Australia, Tasmania) et le Territoire de la Capitale Australienne financent la vaccination grippale pour tous les enfants âgés de 6 mois à moins de 5 ans depuis 2018. Pour ce groupe d’âge la vaccination grippale est financée par l’Etat à travers le programme national d’immunisation depuis 2020.</p>
Autriche (33, 34)	<p>Recommandée de l’âge de 6 mois à 15 ans</p> <p>Année de mise en œuvre : 2010</p>
Canada (35)	<p>Recommandée de l’âge de 6 mois à 5 ans</p> <p>Aucune préférence vaccinale n’est spécifiée dans les recommandations. Le Comité consultatif national de l’immunisation (CCNI) a conclu en 2021 que les données probantes actuelles confirment que le vaccin par voie nasale confère une protection contre la grippe comparable à celle que procure le vaccin injectable et qu’elles ne justifient pas une recommandation de l’utilisation préférentielle.</p>

Pays, références	Commentaire
États-Unis (36, 37)	Recommandée de l'âge de 6 mois à 18 ans Année de mise en œuvre : dépendante des États (premier programme : 1999 en Pennsylvanie)
Finlande (38)	Recommandée de l'âge de 6 mois à 6 ans Année de mise en œuvre : 2007-2008
Irlande (39)	Recommandée de l'âge de 2 ans à 12 ans Année de mise en œuvre : 2021-2022
Italie (40)	Recommandée de l'âge de 6 mois à 6 ans Année de mise en œuvre : 2020-2021
Espagne (41)	Recommandée de l'âge de 6 à 59 mois Année de mise en œuvre : 2021-2022
Estonie (42)	Recommandée de l'âge de 6 mois à 7 ans Année de mise en œuvre : 2022-2023
Lettonie (43)	Recommandée de l'âge de 6 mois à 23 mois ; et de l'âge de 24 mois jusqu'à 17ans Année de mise en œuvre : 2022-2023 pour les 2 ans-17 ans (2020-2021 pour les 6-23 mois)
Malte (44)	Recommandée de l'âge de 6 mois à 59 mois Année de mise en œuvre : 2021-2022 (antériorité ?)
Nouvelle-Zélande (45, 46)	Recommandée de l'âge de 3 ans à 12 ans avec prise en charge pour les populations tamariki Année de mise en œuvre : 2015
Pologne ECDC vaccine scheduler	Recommandée de l'âge de 6 mois à 18 ans Année de mise en œuvre : 2010
Royaume Uni (47-49)	Enfants âgés de 2 à 5 ans, tous les enfants du primaire (5-10 ans) et du secondaire (11 à 16 ans) Année de mise en œuvre : 2012
Slovaquie (50)	Recommandée de l'âge de 6 mois à 3 ans Année de mise en œuvre : ND
Slovénie (51)	Recommandée de l'âge de 6 mois à 2 ans Année de mise en œuvre : ND
Pays dans lesquels la vaccination des enfants sans comorbidité n'est pas recommandée	
Allemagne (52)	Le Comité permanent de la vaccination (STIKO) recommande la vaccination contre la grippe pour les enfants et adolescents qui ont un risque accru de conséquences graves de la grippe, en raison d'une maladie sous-jacente (53)
Belgique (54)	Le KCE ne recommande pas la mise en place de la vaccination des enfants en bonne santé, considérant que, même avec une couverture vaccinale pédiatrique élevée, et bien que la vaccination des enfants génère un certain degré de protection indirecte pour les autres membres de la population, l'impact de la vaccination des enfants sans comorbidité est trop limité pour justifier sa mise en place, Cependant,

Pays, références	Commentaire
	la vaccination universelle des enfants pourrait être « coût-efficace » à la condition que le coût de la vaccination soit réduit d'au moins 25 % (55)
Québec (56, 57)	<p>Le ministère de la santé et des services sociaux a exclu du programme d'immunisation contre la grippe saisonnière du Québec les enfants âgés de 6 à 23 mois en bonne santé</p> <p>Les experts québécois en immunisation ont analysé les données provenant, entre autres, d'études québécoises récentes sur le nombre d'hospitalisations et de décès associés à la grippe. Les données actuelles sur l'efficacité du vaccin et l'impact possible de la vaccination répétée ont également été considérées. Selon leurs analyses, les experts ont conclu que ces 2 groupes ne sont pas plus à risque d'hospitalisation et de décès associés à la grippe que le reste de la population québécoise en bonne santé.</p>
Norvège (58)	Les autorités sanitaires norvégiennes ne recommandent pas la vaccination antigrippale des enfants en bonne santé sans facteur de risque connu et recommande la vaccination contre la grippe pour les enfants et adolescents qui ont un risque accru de conséquences graves de la grippe, en raison d'une maladie sous-jacente (59). À partir de la saison 2021/22, il est également recommandé aux enfants prématurés, en particulier ceux nés avant la 32 ^e semaine de grossesse, de recevoir un vaccin annuel contre la grippe dès l'âge de 6 mois et jusqu'à 5 ans (60)
Pays-Bas (61)	Le Conseil de la santé ne voit aucune raison de proposer aux enfants en bonne santé de 6 mois à 17 ans la vaccination contre la grippe car le fardeau de la maladie est relativement faible
Suisse (62)	Les autorités sanitaires suisses ne recommandent pas la vaccination antigrippale des enfants en bonne santé sans facteur de risque connu et recommande la vaccination contre la grippe pour les enfants > 6 mois qui ont un risque accru de conséquences graves de la grippe, en raison d'une maladie sous-jacente, les prématurés (pour les deux premiers hivers suivant la naissance).
ECDC vaccine scheduler : https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/	

2.4.2. Focus sur le rationnel de la mise en place des recommandations chez l'enfant sans comorbidité

2.4.2.1. Angleterre

En Angleterre, le programme de vaccination contre la grippe saisonnière a été introduit à la fin des années 1960 pour les groupes cliniques à risque. Le programme a ensuite été étendu pour inclure les personnes d'âge ≥ 65 ans en 2000, les femmes enceintes en 2010, les enfants en bonne santé en 2013 et les personnes avec un indice de masse corporelle ≥ 40 kg /m² en 2016 (63).

Pour assoir sa décision de vaccination des enfants, le *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) a pris en compte les données d'une étude de coût-efficacité de Pitman *et al.* publiée en 2013 (64). Cette étude suggérait que, l'extension de la vaccination aux enfants à faible risque âgés de 5 ans à 17 ans était probablement coût-efficace et ceci bien en dessous du seuil de coût-efficacité établi quand la protection indirecte de l'ensemble de la population est prise en compte, particulièrement sur le long terme. Elle était estimée probablement coût-

efficace chez les enfants à faible risque âgés de 6 mois à 5 ans bien que le bénéfice additionnel de la vaccination de ce groupe d'âges soit relativement faible comparé à celui provenant de la vaccination des enfants âgés de 5 ans à 17 ans. Cette étude est détaillée dans le chapitre médico-économique de ce rapport (64).

Le JCVI a également pris en compte les perceptions du grand public quant à la mise en place d'une vaccination annuelle contre la grippe saisonnière, avec les doutes sur les risques perçus de la grippe chez les enfants en bonne santé et le besoin de les protéger contre la maladie.

La décision du JCVI a également intégré la disponibilité d'un vaccin vivant atténué par voie intranasale, considéré par le JCVI comme plus efficace que les vaccins grippaux inactivés chez les enfants âgés de 6 à 17 ans (ainsi que chez les enfants plus jeunes) et susceptible de conférer une protection à long terme en induisant une meilleure mémoire immunitaire. Le JCVI considère également que le vaccin intranasal a un bon profil de tolérance, et que cette voie d'administration pourrait le rendre mieux accepté par les parents d'enfants en âge scolaire et par les enfants eux-mêmes.

Sur ces éléments, le JCVI a recommandé en 2012 l'extension de la vaccination antigrippale aux enfants d'âge scolaire âgés de 5 ans à 17 ans (65) et l'a par la suite proposée aux enfants plus jeunes à partir de l'âge de 2 ans.

2.4.2.2. Japon

Le Japon a initialement fondé sa politique de maîtrise de la grippe sur une stratégie de vaccination des enfants d'âge scolaire plutôt que celle des personnes âgées. Lors de l'épidémie de 1957 au Japon, il est apparu clairement que la fréquentation d'enfants d'âge scolaire jouait un rôle important d'amplificateur de l'épidémie et il a été estimé que, puisque les enfants étaient les disséminateurs majeurs de la grippe, ils devaient être immunisés par la vaccination, comme les autres groupes à risque. Les programmes de vaccination contre la grippe pour les enfants âgés de 5 à 14 ans ont débuté en 1962 (loi rendant obligatoire la vaccination en 1967). Du milieu des années 1970 jusqu'à la fin des années 1980 les niveaux de couverture vaccinale chez les enfants d'âge scolaire étaient compris entre 50 % à 85 %. En 1987, une nouvelle loi a permis aux parents de refuser la vaccination de leurs enfants et en 1994, la stratégie de vaccination contre la grippe est passée d'un vaccin de routine obligatoire à un vaccin volontaire (66). Le gouvernement a arrêté le programme considérant qu'il n'y avait pas de preuve sur l'efficacité du vaccin pour limiter la propagation de la grippe dans la communauté (67).

► Concernant les personnes âgées : Les taux de surmortalité ont diminué de moitié entre 1962 et 1972 et ont continué de diminuer entre 1972 et 1987 (baisse de 40 %). Pendant les décennies du programme de vaccination des enfants (approximativement de 1970 à 1990) la mortalité attribuable à la pneumonie et à la grippe a diminué de 10 000 à 12 000 décès par an et la mortalité toutes causes confondues de 37 000 à 49 000 décès par an. La vaccination des enfants japonais a évité environ 1 décès pour 420 enfants vaccinés. Après l'arrêt de la vaccination, les taux de surmortalité ont réaugmenté (67). Les auteurs ont attribué l'augmentation ultérieure de la surmortalité due à la pneumonie et à la grippe à l'absence d'immunité de groupe pour la population concernée, en raison de la très faible couverture vaccinale des enfants (2 %).

► Concernant les enfants : La surmortalité chez les jeunes enfants âgés de 1 à 4 ans a été estimée à 783 pour les 11 saisons hivernales de 1990 à 2000 (68), alors qu'aucun pic hivernal

dans le nombre de décès n'était observé après 2000, en partie du fait de l'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase. Il est vraisemblable que l'arrêt de la vaccination de masse des enfants d'âge scolaire a été responsable de l'augmentation des décès associés à la grippe chez les jeunes enfants dans les années 1990.

Enfin, le programme de vaccination des écoliers a été efficace pour réduire le nombre de jours d'annulation des cours et l'absentéisme scolaire (69).

2.4.2.3. Québec

En 2004, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) au Canada avait recommandé la vaccination contre la grippe des enfants âgés de 6-23 mois en bonne santé. Cette décision était fondée sur un taux d'hospitalisations dans ce groupe qui était comparable à celui observé dans d'autres groupes considérés à risque élevé pour la grippe. Un nombre élevé de décès pédiatriques observé pendant la saison 2003-2004 à la suite de l'émergence d'une nouvelle souche du sous-type A(H3N2) avait contribué à cette décision. À la suite des recommandations du CCNI, ce groupe avait été ajouté au programme de vaccination contre la grippe dans la majorité des provinces canadiennes, y compris au Québec. Faisant suite à une évaluation de la pertinence de la vaccination des enfants sans comorbidité de 2 à 4 ans effectuée en 2012 et incluant une analyse économique, le Comité sur l'immunisation du Québec n'avait pas recommandé leur inclusion (l'analyse économique montrait que le coût-efficacité de la vaccination annuelle n'atteignait pas un seuil favorable pour les enfants en bonne santé). La recommandation de vacciner les enfants âgés de 6 à 23 mois en bonne santé était basée sur des données d'hospitalisation d'une saison particulièrement sévère. En excluant les enfants avec maladies chroniques du nombre d'hospitalisations, les données montrent que très peu de ces enfants ont été hospitalisés en raison de la grippe et les décès sont exceptionnels. Par ailleurs, seul 1 enfant sur 5 recevait le vaccin contre la grippe, ce qui laisse penser que la vaccination contre la grippe est peu acceptée par les parents ou les professionnels de la santé, sans compter que plusieurs pays ne recommandent pas la vaccination dans ce groupe d'âge (57). Après la révision du programme d'immunisation contre la grippe au Québec publiée en 2018 (70), le ministère de la santé et des services sociaux a modifié les indications du programme d'immunisation contre l'influenza du Québec afin de mettre la priorité sur les personnes à risque d'hospitalisation et de décès associés à la grippe, et les enfants âgés de 6 à 23 mois en bonne santé ont été exclus du programme (56).

2.4.3. Focus sur les âges de mise en place de la vaccination dans les pays où elle est recommandée

L'âge de mise en œuvre de la vaccination contre la grippe saisonnière chez l'enfant sans comorbidité, varie entre : 6 mois et 2 ou 3 ans (3 pays) ; 6 mois et 5 ou 6 ans (4 pays) ; 6 mois et 7 ans (1 pays) ; 2 ou 3 ans et 12 ans (2 pays) ; 6 mois et 15 ans (1 pays) ; 6 mois et 18 ans (2 pays).

Seuls le Royaume-Uni et la Nouvelle-Zélande recommandent de débiter la vaccination respectivement à l'âge de 2 ans ou 3 ans. La politique vaccinale contre la grippe saisonnière du Royaume-Uni est l'utilisation pour les enfants sains du vaccin vivant atténué, en dehors de contre-indications éventuelles. Le choix repose sur la meilleure efficacité des vaccins vivants atténués chez les enfants. Dans la mesure où ils ne sont autorisés que chez les enfants âgés de plus de 2 ans, les études de coût-efficacité se sont centrées sur cette limite d'âge (63, 64),

qui a servi de rationnel en 2012 pour la décision de vacciner les enfants sans comorbidités à partir de l'âge de 2 ans.

Un justificatif du choix de la borne inférieure à 3 ans chez les enfants tamariki en Nouvelle Zélande n'a pas été identifié dans la littérature.

2.4.4. Focus sur la couverture vaccinale antigrippale atteinte chez les enfants dans les pays où elle est recommandée

Les taux de vaccination dans différents pays recommandant la vaccination chez l'enfant sont présentés dans le Tableau 13 (Angleterre, Australie, Écosse, États Unis, Finlande, Irlande du Nord, Italie, Lettonie, Pays de Galles, Pologne, Slovaquie). Ces taux de couverture vaccinale ont été mesurés par une analyse des données administratives ou estimées par des méthodes d'enquête. Selon les sources, les données couvrent plusieurs saisons vaccinales et catégories d'âges. Parmi les pays qui recommandent la vaccination contre la grippe saisonnière des enfants, la couverture vaccinale varie de manière importante, en relation avec l'ancienneté de la recommandation vaccinale dans le pays considéré et les procédures mises en place pour la vaccination. Après les années de mise en œuvre, la couverture vaccinale restait faible (< 20 %) dans les pays comme la Slovaquie, la Lettonie, la Pologne ou l'Italie (mais données anciennes) ; modérée (comprise entre 20 % et 50 %) en Australie, Finlande ; élevée (> 50 %) dans les pays tels que le Royaume-Uni, les États-Unis.

Tableau 13 Données de couverture vaccinale disponibles chez les enfants dans les pays où la vaccination grippale est recommandée

Pays	Couverture vaccinale
Angleterre (71-73)	<ul style="list-style-type: none"> - Enfants de 2 ans : 55,2 % (2022) - Enfants de 3 ans : 57,8 % (2022) - Enfants de 4 ans à 11 ans : 2020-2021 : 61,9 % ; 2021-2022 : 57,2 % ; 2022-2023 : 48,0 % - Enfants de 12 ans à 16 ans : 43,6% (2022)
Australie (74-76)	<ul style="list-style-type: none"> - Enfants < 5 ans : 2015 : 3,9 % ; 2016 : 3,9 % ; 2017 : 5,1 % ; 2018 : 19,6 % - Enfants > 6 mois à < 5 ans : 2022 : 32,4 % ; 2020 : 44,6 % ; 2021 : 24,5 % ; 2022 : 32,4 % - Enfants de 5 ans à < 15 ans : 2022 : 23,0 % ; 2020 : 27,1 % ; 2021 : 14,1 % ; 2022 : 23,0 %
Écosse (77, 78)	<ul style="list-style-type: none"> - Enfants de 2 ans à ≤ 5 ans : 2020 : 59,3 % ; 2021-2022 : 57,2 % - Enfants de 5 ans à ≤ 11 ans : 2020 : 75,0 % ; 2021-2022 : 74,6 % - Enfants 12-18 ns : 62,1 % (2021-2022)
États-Unis (79-81)	<ul style="list-style-type: none"> - Enfants de 6 mois à 4 ans : 2010-2011 : 63,6 % ; 201-2014 : 70,4 % ; 2016-2017 : 70,0 % ; 2019-2020 : 75,2 % ; 2021-2022 : 54,7 % ; 2022-2023 : 60,6 % - Enfants de 5 ans à 12 ans : 2010-2011 : 54,7 % ; 2013-2014 : 61,0 % ; 2016-2017 : 59,9 % ; 2019-2020 : 64,5 % ; 2021-2022 : 50,3 % ; 2022-2023 : 50,3 %

Pays	Couverture vaccinale
	<ul style="list-style-type: none"> - Adolescents de 13 ans à 17 ans : 2010-2011 : 34,5 % ; 2013-2014 : 46,4 % ; 2016-2017 : 48,8 % ; 2019-2020 : 53,3 % ; 2021-2022 : 42,6 % ; 2022-2023 : 42,6 % - Enfants et adolescents de 6 mois à 17 ans : avril 2022 : 55,3 % ; avril 2021 : 57,3 %
Finlande (injectable vs in- tra-nasal) (82)	<ul style="list-style-type: none"> - Enfants de ≥ 6 mois à 36 mois : 2015-2016 : 24,2 % ; 2016-2017 : 31,8 % ; 2019-2020 : 43,9 % ; 2020-2021 : 42,9 % ; 2021-2022 : 41,1 % - Enfant 3-6 ans : 2018-2019 : 28,0 % (8,0 % vs 20 %) ; 2019-2020 : 31,3 % (4,6 % vs 26,7 %) ; 2020-2021 : 34,7 % (3,6 % vs 31,1 %) ; 2021-2022 : 31,5 % (3,3 % vs 28,2 %)
Irlande[†] (83)	<ul style="list-style-type: none"> Enfants de 2 ans à 4 ans : 2015-2016 : 56,1 % ; 2016-2017 : 59,7 % Enfants de 2 ans à 12 ans : 18,8 % (saison 2021-2022) Enfants de 13 ans à 17 ans : 11,6 % (saison 2021-2022)
Italie[#] (84, 85)	<ul style="list-style-type: none"> - Enfants de 2 ans à 4 ans : 2010-2011 : 4,5 % ; 2015-2016 : 1,8 % ; 2016-2017 : 2 % ; 2020-2021 : 19 % ; 2021-2022 : 17,4 % - Enfants de 5 ans à 8 ans : 2010-2011 : 4,5 % ; 2015-2016 : 1,8 % ; 2016-2017 : 2 % ; 2020-2021 : 13 % ; 2021-2022 : 12,2 % - Enfants 9-14 ans : 4,4 % (2021-2022) - Enfants 15-17 ans : 2,5 % (2021-2022)
Lettonie[†]	<ul style="list-style-type: none"> - Enfants de ≥ 6 mois à 24 mois : 2015-2016 : 0,21 % ; 2016-2017 : 0,47 % ; 2017-2018 : 0,65 %
Pays de Galles (86)	<ul style="list-style-type: none"> - Enfants de 2 et 3 ans : 2016-2017 : 45 % ; 2017-2018 : 50 % ; 2018-2019 : 49 % ; 2019-2020 : 51 % - Enfants de 4 à 10 ans : 2016-2017 : 67 % ; 2017-2018 : 68 % ; 2018-2019 : 70 % ; 2019-2020 : 70%
Pologne[†]	<ul style="list-style-type: none"> - Enfants de ≥ 6 mois à 48 mois : 2015-2016 : 0,47 % ; 2016-2017 : 0,60 % - Enfants de 5 ans à 11 ans : 2015-2016 : 0,86 % ; 2016-2017 : 0,94 %
Slovaquie[†]	<ul style="list-style-type: none"> - Enfants de ≥ 6 mois–15 ans : 2015-2016 : 1,1 % ; 2016-2017 : 1,2 %
<p>(*) : Source des données : European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States. Stockholm: ECDC; 2018 (30)</p> <p>(†) : Taux de couverture vaccinale mesurés par une analyse des données administratives</p>	

En 2022, quinze des vingt-et-un pays pour lesquels l'information était disponible ont mis en place un programme de vaccination contre la grippe saisonnière des enfants et/ou des adolescents sans comorbidité et en particulier onze pays européens (Finlande, Lettonie, Malte, Pologne, Slovaquie, Slovénie, Italie, Irlande, Espagne, Autriche, Estonie) et le Royaume-Uni. Les pays qui recommandent la vaccination contre la grippe

saisonniers fondent généralement leur décision à la fois sur les bénéfices directs (protection individuelle) liés à la réduction de la mortalité et de la morbidité dans cette population et sur les bénéfices indirects (protection collective) liés à la réduction de la transmission du virus grippal en raison d'une immunité de groupe.

Parmi les pays qui recommandent cette vaccination, le Royaume-Uni recommande le vaccin par voie intranasale préférentiellement aux vaccins injectables. Excepté au Royaume-Uni et en Nouvelle-Zélande, dans la majorité des pays où la vaccination est recommandée chez les enfants en bonne santé, elle est proposée à partir de l'âge de 6 mois.

La couverture vaccinale varie selon le pays, les années d'ancienneté du programme de vaccination et de mesure de la couverture vaccinale, ainsi que selon l'âge des enfants : elle est inférieure à 10% en Slovaquie, Pologne, Lettonie et Australie (avant 2018) ; comprise entre 10 % et 30 % en Italie, Finlande et Australie ; comprise entre 30 % et 60 % au Pays de Galles, en Irlande du Nord, et Écosse chez les 2-4 ans, en Angleterre et aux États-Unis chez les 13-17 ans ; supérieure à 60 % en Écosse chez les 5-11 ans et aux États-Unis chez les 6 mois-12 ans.

3. Méthode

La méthode de travail a été déterminée par le service Évaluation en santé publique et évaluation des vaccins (SESPEV) de la HAS. Cette recommandation vaccinale a pris en compte les composantes épidémiologiques, cliniques, médico-économiques, de tolérance et d'acceptabilité, ainsi que l'impact attendu en termes bénéfique/risque en santé et de fardeau sociétal, tant au niveau individuel que collectif. La méthode de travail a reposé sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature scientifique depuis 2012.

Une note de cadrage a été examinée par la CTV puis validée par le Collège de la HAS le 30 juin 2022 et mise en ligne le 6 juillet 2022 (87).

La recommandation vaccinale a été élaborée selon les étapes suivantes :

- Instruction du dossier : les services de la HAS ont effectué la revue de la littérature et l'analyse critique des données scientifiques disponibles à partir des questions d'évaluation identifiées, et préparé le projet de recommandation
- Consultation publique : la recommandation vaccinale a été mise en consultation publique pendant 4 semaines ;
- Examen puis validation du projet de recommandation par la Commission technique des vaccinations (CTV) et le Collège de la HAS.

3.1. Grilles PICO des questions d'évaluation

Afin d'établir des recommandations sur la pertinence de la vaccination contre la grippe saisonnière des enfants sans comorbidité, les questions d'évaluation ci-après ont fait l'objet d'une analyse de la littérature :

- évaluation du bénéfice individuel direct de la vaccination pour les enfants sans comorbidité (efficacité en vie réelle et tolérance en vie réelle) ;
- évaluation de la protection indirecte conférée par la vaccination des enfants (notamment selon la tranche d'âge) avec les différents vaccins antigrippaux disponibles (notamment selon le type de vaccin administré) en termes de réduction de la transmission, d'immunogénicité mucoale, d'impact observé (efficacité indirecte en vie réelle) selon le taux de couverture vaccinale ;
- estimation de l'impact attendu sur le fardeau de la grippe en population générale (selon le niveau de couverture vaccinale attendu et celui obtenu dans les différents pays où la recommandation vaccinale existe) et de l'impact médico-économique de la vaccination antigrippale des enfants sans comorbidité en France, selon différentes hypothèses de couverture vaccinale issues des modèles identifiés par la revue de la littérature (sur la base d'une revue de la littérature disponible) ;
- évaluation des données d'acceptabilité des parents concernant la vaccination contre la grippe saisonnière de leur enfant en France ; estimation de l'impact sur l'absentéisme scolaire et les retards dans l'apprentissage.

3.2. Identification et sélection de la littérature

La stratégie de recherche documentaire est présentée en Annexe 3. Elle a concerné la littérature publiée de 2012 à 2022 sur les thématiques suivantes :

- le fardeau de la grippe saisonnière en France et de ses complications ;
 - les expériences et recommandations internationales de vaccination contre la grippe saisonnière de l'enfant sans comorbidité ;
 - les revues systématiques avec ou sans méta-analyse sur l'efficacité de la vaccination chez l'enfant sans comorbidité, et les études postérieures à ses revues systématiques ;
 - les publications sur les études d'impact ;
 - les études médico-économiques et les modèles médico-économiques sur la vaccination chez l'enfant contre la grippe saisonnière ;
 - les publications sur la tolérance et la sécurité des vaccins contre la grippe saisonnière chez l'enfant ;
 - les publications sur l'acceptabilité de la vaccination chez l'enfant et ses parents.

L'évaluation de la qualité méthodologique des publications et la présentation de l'analyse des données (tableaux d'évidence) ont été réalisées selon les orientations pour l'élaboration de recommandations fondées sur des données probantes liées aux vaccins de l'OMS¹⁹.

La sélection des publications (recommandations, méta-analyses, revues systématiques, études randomisées, cohortes observationnelles) et la qualité méthodologique des publications retenues a été évaluée avec les grilles d'analyse suivantes :

- PRISMA pour les méta-analyses ;
- AGREE 2 pour les recommandations ;
- R-AMSTAR-2 pour les revues systématiques ;
- méthode d'analyse de la littérature Anaes²⁰ et méthode ADAPT²¹ pour les essais cliniques randomisés ou non ;
- grille de contrôle méthodologique du NICE pour les études d'efficacité en vie réelle ;
- CHEERS pour les études médico-économiques ;

Le nombre des études identifiées, sélectionnées et retenues ou exclues est rapporté dans les diagrammes de sélection des études en Annexe 4 (Tableau 28, Figure 2, Figure 3).

¹⁹ Organisation mondiale de la santé. Efficacité potentielle, efficacité réelle et protection des vaccins [En ligne]. Genève: OMS; 2021. <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection>

²⁰ Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Guide méthodologique. Paris: ANAES; 2000. https://www.has-sante.fr/jcms/c_434715/fr/guide-d-analyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations

²¹ Haute Autorité de Santé. Méthode et processus d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique existantes. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007. https://www.has-sante.fr/jcms/c_531278/fr/methode-et-proces-sus-d-adaptation-des-recommandations-pour-la-pratique-clinique-existantes

4. Résultats de la revue de littérature

4.1. Revue de la littérature sur l'efficacité des programmes de vaccination contre la grippe saisonnière

Les bénéfices d'un programme de vaccination antigrippale correspondent à la somme des effets directs et indirects au sein d'une population :

- L'efficacité vaccinale directe, peut être évaluée par la réduction de l'incidence de la grippe chez les sujets vaccinés comparativement à des sujets n'ayant pas reçu le vaccin, par la réduction du nombre de consultations en médecine de ville pour grippe ou complications infectieuses liées à la grippe ou d'hospitalisation pour grippe grave. L'efficacité des vaccins peut être évaluée dans des essais contrôlés randomisés (*efficacy*) ou dans des études en vie réelle (*effectiveness*).
- L'efficacité vaccinale indirecte, consécutive à la mise en œuvre de la campagne de vaccination (les sujets non vaccinés étant protégés l'immunité de groupe qui réduit la circulation des virus grippaux) peut être évaluée en comparant le taux d'attaque chez les personnes non vaccinées dans deux populations indépendantes ayant une couverture vaccinale différente. Elle peut aussi être estimée par la réduction de l'incidence de la grippe dans l'ensemble de la population, par la réduction du nombre d'hospitalisation pour grippe grave ou décompensation liée à la grippe d'une pathologie chronique ou du nombre de décès liés à la grippe.

4.1.1.1. Revues systématiques Cochrane

Deux revues Cochrane avec méta-analyses évaluant l'efficacité directe de la vaccination antigrippale chez les enfants sans comorbidité ont été publiées en 2017 et 2018. Ces revues sont très complètes et de bonne qualité méthodologique.

L'objectif de la revue de 2018 (88) était d'évaluer l'efficacité directe et indirecte de la vaccination contre la grippe saisonnière des enfants en bonne santé. Elle a inclus 41 essais randomisés publiés entre 1979 et 2016 (totalisant plus de 200 000 enfants âgés de plus de 2 ans) et comparé les vaccins trivalents atténués ou inactivés à un placebo ou à l'absence de vaccination. Les études incluses dans les méta-analyses ont été menées sur des saisons grippales uniques aux États-Unis, en Europe de l'Ouest, en Russie et au Bangladesh, entre 1984 et 2013. Selon les auteurs de la revue Cochrane, les données sur lesquelles s'appuient les conclusions des études sont de niveau de preuve faible à modéré. Les critères de jugement principaux étaient : l'efficacité de la vaccination dans la prévention : de la grippe confirmée en laboratoire, du syndrome grippal, des otites moyennes, maladies des voies respiratoires inférieures, du nombre de cas admis à l'hôpital pour grippe ou otite, le nombre de décès liés à la grippe ou à toute autre causes. Les critères de jugement secondaires étaient : le nombre de jours de travaux non effectués à cause de la grippe, l'absentéisme scolaire pour grippe, la prescription de médicaments et le nombre de consultations en médecine de ville.

En ce qui concerne l'efficacité directe de la vaccination chez les enfants sans comorbidité en comparaison à un placebo ou à l'absence de vaccination, les auteurs de la revue de 2018 (88) concluaient que la vaccination des enfants âgés de 3 à 16 ans (Tableau 14) :

- les vaccins vivants atténués diminuent probablement la proportion d'enfants ayant eu une grippe confirmée de 18 % à 4 % (soit une efficacité vaccinale de 78 % [IC₉₅ % : 59%-89%] ; niveau de confiance modéré) et pourraient réduire le nombre de cas de syndrome grippal de 17 % à 12 % (soit une efficacité vaccinale de 31 % [IC₉₅ % : 20%-40%] : niveau de confiance faible). Les auteurs ont estimé qu'il faudrait que 7 enfants soient vaccinés pour prévenir 1 cas de grippe, et 20 pour prévenir 1 cas de syndrome grippal. Concernant l'efficacité contre les otites moyennes aiguës, les auteurs ont identifié une étude qui montrait un risque similaire d'otite dans les deux groupes ((RR = 0,98 [IC₉₅ % : 0,95-1,01]). Aucune donnée pertinente n'a été identifiée sur les risques d'hospitalisation ;
- les vaccins inactivés diminuent probablement la proportion d'enfants ayant eu une grippe confirmée de 30 % à 11 % (soit une efficacité vaccinale de 64 % [IC₉₅ % : 52 %-72 %] ; niveau de confiance élevé) et pourraient réduire le nombre de cas de syndrome grippal de 28 % à 20 % (soit une efficacité vaccinale de 28 % [IC₉₅ % : 21%-35%] ; niveau de confiance modéré). Les auteurs ont estimé qu'il faudrait que 5 enfants soient vaccinés pour prévenir 1 cas de grippe, et 12 pour prévenir 1 cas de syndrome grippal. Concernant l'efficacité sur les otites moyennes aiguës, aucune différence n'est démontrée entre les enfants vaccinés et les enfants non vaccinés (RR = 1,15 [IC₉₅ % : 0,95-1,40] ; niveau de confiance modérée). Les données disponibles étaient insuffisantes pour permettre de conclure à une efficacité de la vaccination antigrippale sur les hospitalisations, la fièvre et les nausées (niveau de confiance fiable) ;
- la revue Cochrane précise qu'on ne peut conclure à une efficacité vaccinale chez les enfants d'âge < 2 ans, les auteurs ayant identifié très peu d'essais randomisés chez les enfants de 6 mois à 2 ans.

En ce qui concerne l'efficacité indirecte de la vaccination (vaccin vivant atténué ou vaccin inactivé) chez les enfants sans comorbidité en comparaison à un placebo ou à l'absence de vaccination, les auteurs de la revue concluaient que les données disponibles étaient insuffisantes pour évaluer l'efficacité sur l'absentéisme scolaire et la nécessité pour les parents de s'absenter du travail. Aucune donnée pertinente n'a été identifiée sur les risques d'hospitalisation.

L'objectif de la revue Cochrane de 2017 (89) était d'évaluer l'efficacité du vaccin antigrippal dans la réduction de la survenue d'une otite moyenne aiguë (OMA) chez le nourrisson et l'enfant. Elle a inclus 11 essais publiés entre 1994 et 2009, totalisant 17 123 enfants âgés de 6 mois à 6 ans (6 essais dans des pays à revenu élevé et 5 essais multicentriques dans des pays à revenu élevé, intermédiaire et faible). Les critères de jugement principaux étaient : le nombre d'enfants ayant au moins un épisode d'otite moyenne aiguë au cours la période de suivi et le nombre d'épisodes d'otite moyenne aiguë enregistrés au cours de la période de suivi. Les critères secondaires étaient : l'utilisation d'antibiotiques pour traiter l'otite moyenne aiguë et ses complications ; utilisation des soins de santé et des ressources connexes ; le nombre de cas de grippe confirmés par culture ; la survenue d'un épisode de fièvre, ou de pharyngite. Les méta-analyses comparant les vaccins contre la grippe saisonnière (mono-, bi- ou trivalents) chez les enfants âgés de 6 mois à 6 ans versus placebo ou absence de vaccination ont pour résultats (Tableau 15) :

- une réduction d'au moins un épisode d'otite moyenne aiguë sur les 6 mois de suivi ► les auteurs concluent qu'il faudrait vacciner 25 enfants (IC₉₅ % : 12-100) pour prévenir un épisode d'OMA ;
- une absence de différence entre les deux types de vaccins trivalents utilisés ;
- une réduction de l'utilisation d'antibiotiques chez les enfants vaccinés (2 essais, 1 223 enfants ; RR = 0,70 [IC₉₅ % : 0,59-0,83]) ;
- une absence de différence dans l'utilisation des autres soins de santé ;
- une augmentation de la fièvre (7 essais, 10 615 enfants ; RR = 1,15 [IC₉₅ % : 1,06-1,24]), des rhinorrhées (6 essais, 10 563 enfants ; RR = 1,17 [IC₉₅ % : 1,07-1,29]) et une absence de différence sur les pharyngites.

Tableau 14 Résultats synthétiques de la revue systématique *Cochrane* avec méta-analyses publiée en 2018, sur l'efficacité directe et indirecte de la vaccination contre la grippe saisonnière de l'enfant sans comorbidité (88).

Critère d'évaluation		Estimation théorique de l'impact attendu de la grippe		Risque relatif d'effet (IC ₉₅ %)	Nbre de sujets [nbr d'essais randomisés]	Grade (niveau de confiance)
		placebo ou absence de vaccination	vaccination contre la grippe			
Vaccin trivalent vivant atténué						
Grippe confirmée en laboratoire*	niveau de risque bas	130 / 1000	29 / 1000	0,22 (0,11-0,41)	7 718 [7]	élevé
	niveau de risque intermédiaire	180 / 1000	49 / 1000			
	niveau de risque haut	480 / 1000	106 / 1000			
Syndrome grippal [†]	niveau de risque bas	121 / 1000	83 / 1000 (73 à 97)	0,69 (0,60-0,80)	124 606 [7]	bas
	niveau de risque intermédiaire	172 / 1000	119 / 1000 (103 à 138)			
	niveau de risque haut	341 / 1000	325 / 1000 (205 à 273)			
Otite moyenne aiguë [‡]		915 / 1000	897 / 1000 (869 à 924)	0,98 (0,95-1,01)	1 784 [1]	très bas
Absentéisme scolaire [‡]		100 / 1000	51 / 1000 (22 à 119)	0,51 (0,22-1,19)	296 [1]	très bas
Absentéisme des parents [‡]		262 / 1000	181 / 1000 (121 à 279)	0,69 (0,46-1,03)	2 874 [2]	bas
Hospitalisations		Absence de données				
Fièvre		Gpe vacciné : 0,16 % à 15 % Gpe placebo : 0,71 % à 22 %				très bas
Nausées		Absence de données				

Critère d'évaluation		Estimation théorique de l'impact attendu de la grippe		Risque relatif d'effet (IC ₉₅ %)	Nbre de sujets [nbr d'essais randomisés]	Grade (niveau de confiance)
		placebo ou absence de vaccination	vaccination contre la grippe			
Revue Cochrane 2018 (88) : Vaccin trivalent inactivé						
Grippe confirmée en laboratoire [‡]	niveau de risque bas	3 / 1000	1 / 1000	0,36 (0,28-0,48)	1 628 [5]	élevé
	niveau de risque intermédiaire	298 / 1000	107 / 1000			
	niveau de risque haut	481 / 1000	173 / 1000			
Syndrome grippal [†]	niveau de risque bas	134 / 1000	96 / 1000	0,72 (0,65-0,79)	19 044 [4]	modéré
	niveau de risque intermédiaire	282 / 1000	203 / 1000			
	niveau de risque haut	328 / 1000	236 / 1000 (213 à 259)			
Otite moyenne aiguë [‡]		271 / 1000	312 / 1000 (257 à 379)	1,15 (0,95-1,4)	884 [3]	modéré
Absentéisme scolaire [‡]		92 / 1000	42 / 1000 (16 à 112)	0,46 (0,17-1,22)	254 [1]	très bas
Absentéisme des parents		Absence de données				
Hospitalisations		Absence de données				
Fièvre		Absence de données				
Nausées		Absence de données				
(*) : suivi sur 1 ou 2 saisons grippales ; (‡) : suivi sur une seule saison grippale ; (†) : maux de tête, fièvre, toux et douleurs musculaires						

Tableau 15 Résultats synthétiques de la revue systématique Cochrane avec méta-analyses publiée en 20187 sur l'efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière chez l'enfant sans comorbidité en termes de prévention des otites moyennes aiguës (OMA) et de ses complications (89)

	RR [IC ₉₅ %] (p statistique)	Nbre de sujets	Nbre d'études	Hétérogénéité I ² (p statistique)
1 épisode d'OMA (1 ou 2 doses de vaccin)	0,84 [0,69-1,02] (NS)	3 134	4	56 % (NS)
OMA (1 dose de vaccin)	1,12 [0,94-1,34] (NS)	1 447	2	0 %
Traitement antibiotique	0,70 [0,59-0,83] (p < 0,0001)	1 223	2	0 %
Fièvre	1,15 [1,06-1,24] (p = 0)	10 615	7	0 %
Rhinorrhée	1,17 [1,07-1,29] (p = 0)	10 563	6	63 % (p = 0,02)
Pharyngite	1,00 [0,80-1,25] (NS)	4 429	3	0 %

4.1.1.2. Revues systématiques (avec méta-analyses) complémentaires publiées entre 2017 et 2022

Neuf revues systématiques avec méta-analyses ont été publiées entre 2017 et 2022 en complément des revues Cochrane identifiées et présentées dans le chapitre ci-dessus (Annexe 5, Tableau 29). Bien que ces neuf revues soient de bonne qualité méthodologique, une revue n'a pas été retenue (90), car elle a inclus un pourcentage élevé d'études en commun avec Boddington *et al.* 2021 (91).

Sept revues concernent l'évaluation de l'efficacité directe de la vaccination contre la grippe saisonnière chez l'enfant. Elles ont toutes été retenues et leurs résultats sont présentés ci-après car elles ne comportaient aucune ou peu d'études communes avec la revue systématique la plus récente (92) (Annexe 5, Tableau 30).

- 4 de ces revues (91, 93-95) ont évalué l'efficacité directe de la vaccination contre la grippe saisonnière des enfants âgés de moins de 18 ans, en termes de prévention contre la grippe ;
- 2 de ces revues (91, 92) ont évalué l'efficacité directe de la vaccination contre la grippe saisonnière sur les otites moyennes aiguës, les hospitalisations liées à la grippe ;
- et une revue systématique a évalué la protection de la vaccination sur la fièvre associée à une infection bronchopulmonaire liée à la grippe (96).

Une seule revue évalue l'efficacité indirecte de la vaccination chez l'enfant (97).

➔ **Revues systématiques avec méta-analyse évaluant l'effet direct de la vaccination antigrippale chez l'enfant sans comorbidité**

La revue systématique de Minozzi *et al.* publiée en 2022 (92) , a inclus 58 essais randomisés publiés entre 1992 et 2020 évaluant l'efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière chez l'enfant en bonne santé âgé de moins de 18 ans. Les résultats sont synthétisés ci-dessous (Tableau 16) et détaillés en Annexe 5, Tableau 31 : ils ne concernent que l'efficacité directe vaccinale sur la prévention de la grippe ou du syndrome grippal, la prévention des otites moyennes aiguës, des hospitalisations et des décès liés à la grippe. Cette revue systématique compare l'efficacité des vaccins trivalents vivants atténués ou inactivés et des vaccins tétravalents inactivés au placebo. Concernant les analyses chez l'enfant, soit elles incluent des enfants d'âge < 18 ans, soit d'âge ≤ 5 ans.

Les résultats des méta-analyses effectuées par de Minozzi *et al.* (92) sont les suivants :

— Grippe confirmée en laboratoire :

- les vaccins trivalents inactivés sont plus efficaces que le placebo, chez les enfants < 18 ans (placebo vs vaccin : RR : 0,60 [IC₉₅ % : 0,48-0,76]) et chez ceux ≤ 5 ans (placebo vs vaccin : RR : 0,65 [IC₉₅ % : 0,51-0,82]) (bon niveau de preuve).
- L'hétérogénéité des méta-analyses comparant le placebo aux vaccins trivalents vivants atténués étant très élevée, les résultats sont interprétables quelle que soit la catégorie d'âges considérée.
- Le vaccin tétravalent inactivé est plus efficace que le placebo chez les enfants < 18 ans (placebo vs vaccin : RR : 0,51 [IC₉₅ % : 0,46-0,56]) et chez ceux ≤ 5 ans (placebo vs vaccin : RR : 0,51 ([IC₉₅ % : 0,46-0,56]) (haut niveau de preuve).

- **Par rapport au vaccin trivalent inactivé, le vaccin trivalent vivant atténué est plus efficace (RR de grippe (inactivé vs vivant atténué) : 0,52 (IC₉₅ % : 0,22-0,82) dans la réduction de grippe confirmée en laboratoire²² .**
- Syndrome grippal :
 - les vaccins trivalents inactivés ont une efficacité de 39 % chez les enfants d'âge < 18 ans mais les résultats ne sont pas significatifs chez ceux ≤ 5 ans (niveau de preuve modéré).
 - Les vaccins trivalents vivants atténués sont plus efficaces que le placebo chez les enfants < 18 ans (niveau de preuve modéré).
- Otites moyennes aiguës, hospitalisation, décès :
 - Aucun des vaccins (trivalent inactivé, trivalent vivant atténué, tétravalent inactivé) ne s'est avéré plus efficace que le placebo.

En ce qui concerne les autres revues systématiques, les méta-analyses réalisées sont en faveur d'une efficacité de la vaccination chez l'enfant sur la prévention de la grippe (efficacité qui varie avec la saison et le type de grippe) ou sur le risque de fièvre associée à une surinfection bronchique post-grippale (Tableau 17). Aucune donnée n'est rapportée dans ces revues systématiques sur l'impact de la vaccination sur les otites moyenne aiguës, les hospitalisations ou les décès chez l'enfant ayant une grippe confirmée. Globalement, aucune différence n'est observée en ce qui concerne l'efficacité des vaccins selon le type de vaccin.

²² Cette comparaison n'a pas été explorée dans les revues Cochrane qui ont comparé la vaccination au placebo ou à l'absence de vaccination.

Tableau 16 Efficacité des vaccins contre la grippe saisonnière chez les enfants âgés de moins de 18 ans : résultats synthétiques de la revue systématique avec méta-analyses publiée en 2022 par Minozzi *et al.* (92)

Critère d'évaluation	Types de comparaisons : risque relatif				
	placebo vs trivalent inactivé	placebo vs trivalent vivant atténué	placebo vs tétravalent inactivé	Inactivé : trivalent vs tétravalent	Trivalent inactivé vs trivalent vivant atténué
Grippe confirmée en laboratoire	- Tous âges (8 ECR) : 0,60 (IC ₉₅ % : 0,48-0,76) I ² : 31 % - Âge ≤ 5 ans (8 ECR) : 0,65 (IC ₉₅ % : 0,51-0,82) I ² : 32 %	- Tous âges (11 ECR) : 0,29 (IC ₉₅ % : 0,18-0,47) I ² : 94 % - Âge ≤ 5 ans : 0,30 (IC ₉₅ % : 0,18-0,51) I ² : 96 %	- Tous âges (2 ECR) : 0,51 (IC ₉₅ % : 0,46-0,56) I ² : 0 % - Âge ≤ 5 ans (2 ECR) : 0,51 (IC ₉₅ % : 0,46-0,56) I ² : 0 %	-	- Tous âges (3 ECR) : 0,51 (IC ₉₅ % : 0,40-0,66) I ² : 50 % - Âge ≤ 5 ans (2 ECR) : 0,45 (IC ₉₅ % : 0,38-0,54) I ² : 0 %
Syndrome grippal	- Tous âges (6 ECR) : 0,61 (IC ₉₅ % : 0,44-0,84) I ² : 63 % - Âge ≤ 5 ans (3 ECR) : 0,58 (IC ₉₅ % : 0,33-1,01) I ² : 79 %	- Tous âges (7 ECR) : 0,72 (IC ₉₅ % : 0,57-0,90) I ² : 71 %	-	-	- Tous âges (3 ECR) : 1,11 (IC ₉₅ % : 0,98-1,26) NS, I ² : 0 % - Âge ≤ 5 ans (2 ECR) : 1,11 (IC ₉₅ % : 0,97-1,26) I ² : 0 %
Otite moyenne aiguë	- Tous âges (3 ECR) : 1,02 (IC ₉₅ % : 0,78-1,34) I ² : 52 % - Âge ≤ 5 ans (3 ECR) : 1,02 (IC ₉₅ % : 0,78-1,34) I ² : 52 %	- Tous âges (7 ECR) : 0,59 (IC ₉₅ % : 0,30-1,16), I ² : 83 % - Âge ≤ 5 ans (5 ECR) : 0,33 (IC ₉₅ % : 0,13-0,81) I ² : 87 %	-	-	-
Hospitalisation	- Tous âges (5 ECR) : 1,03 (IC ₉₅ % : 0,59-1,78) I ² : 46 % - Âge ≤ 5 ans (5 ECR) : 1,03 (IC ₉₅ % : 0,59-1,78) I ² : 46 %	- Tous âges (3 ECR) : 1,02 (IC ₉₅ % : 0,58-1,80), I ² : 17,61 % - Âge ≤ 5 ans (2 ECR) : 1,51 (IC ₉₅ % : 0,67-3,41) I ² : 0 %	- Tous âges (2 ECR) : 1,00 (IC ₉₅ % : 0,23-4,39) I ² : 0 % ; - Âge ≤ 5 ans (2 ECR) : 1,00 (IC ₉₅ % : 0,23-4,39) NS, I ² : 0 %	-	- Tous âges (3 ECR) : 1,08 (IC ₉₅ % : 0,85-1,36) I ² : 0 % ; - Âge ≤ 5 ans (2 ECR) : 1,09 (IC ₉₅ % : 0,86-1,38) I ² : 0 %
Décès	- Tous âges (3 ECR) : 0,90 (IC ₉₅ % : 0,11-7,43) NS, I ² : 0 % - Âge ≤ 5 ans (3 ECR) : 0,90 (IC ₉₅ % : 0,11-7,43) I ² : 0 %	Tous âges (3 ECR) : 1,51 (IC ₉₅ % : 0,25-9,21), I ² : 0 % Âge ≤ 5 ans (2 ECR) : 1,09 (IC ₉₅ % : 0,12-9,79) I ² : 0 %	Tous âges (2 ECR) : 1,17 (IC ₉₅ % : 0,10-13,37) I ² : 58 % ; Âge ≤ 5 ans (2 ECR) : 1,17 (IC ₉₅ % : 0,10-13,37) I ² : 58 %	- Tous âges (4 ECR) : 1,32 (IC ₉₅ % : 0,13-13,50) I ² : 0 %	-

ECR : essai contrôlé randomisé ; IC₉₅ % : intervalle de confiance à 5 % ; I² : test d'hétérogénéité de Higgins ; p : p statistique

Tableau 17 Résultats synthétiques et limites des autres revues systématiques publiées entre 2017 et 2022

1er auteur, année de publication (réf.)	Conclusions des auteurs	Limites de la revue systématique avec méta-analyse
Boddington, 2021 (91)	<p>La vaccination contre la grippe saisonnière permet une protection modérée contre les hospitalisations liées à la grippe chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans (EV tous types de grippe : 61,7 % [IC₉₅ % : 54,1-68,1] ; I² 59 % p = 0,0001) et de 6 ans à 17 ans (EV tous types de grippe : 51,7 % [IC₉₅ % : 42,9-59,1] ; I² :0,67 % NS)).</p> <p>Le niveau de protection varie selon les saisons, ainsi que selon le type/sous-type de grippe et le type de vaccin et est plus élevé lorsque les souches grippales circulantes correspondaient antigéniquement aux souches vaccinales.</p>	<p>La méta-analyse ne précise pas le nombre de sujets inclus par étude et au total. Elle a été limitée par le nombre d'observations pour certaines analyses de sous-groupes, notamment l'efficacité vaccinale contre la grippe B</p> <p>Aucune analyse de l'impact d'une vaccination incomplète en comparaison à une vaccination complète</p> <p>Seul un petit nombre d'études incluses dans cette revue ont rapporté la correspondance entre le vaccin et les souches virales circulantes</p>
Ferdinands, 2021 (96)	<p>Revue évaluant l'hypothèse selon laquelle la vaccination antigrippale atténuerait l'évolution de la maladie infectieuse liées à la grippe.</p> <p>La vaccination contre la grippe est associée à une réduction du risque de fièvre (OR : 0,55 [IC₉₅ % : 0,42 ; 0,71], absence d'hétérogénéité entre les essais) chez les enfants ayant une infection bronchopulmonaire et une grippe confirmée en laboratoire</p>	<p>La méta-analyse est limitée par le fait que dans les études la définition de la fièvre n'est pas standardisée.</p> <p>La méta-analyse mélange des études incluant des enfants de différents groupes d'âge (6-35 mois, 3-8 ans, 6 mois-13 ans, 6-17 ans).</p>
Mallory, 2020 (93)	<p>Efficacité modérée et comparable du vaccin vivant atténué tétravalent et du vaccin inactivé contre la grippe chez les enfants âgés 6 mois à 17 ans durant la saison 2016-2017</p> <p>L'efficacité vaccinale est plus élevée contre la grippe B que la grippe A/H3N2.</p> <p>Les données d'efficacité sur la grippe H3N2 n'ont pas démontré de différences significatives</p>	<p>Limites de la méta-analyse liées au petit nombre de cas de grippe rapportés dans certaines études individuelles, contribuant à la variabilité interpays des estimations de l'efficacité vaccinale.</p> <p>La méta-analyse mélange des études incluant des enfants de différents groupes d'âge (6 mois-8 ans, 2 ans, 2-17 ans, 9 ans-17 ans).</p> <p>Le design des études (exemple : études contrôlées à test négatif vs cohorte) peut également avoir contribué à la variabilité des estimations de l'efficacité vaccinale.</p>
<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> , 2018 (94)	<p>Dans les analyses groupées d'études observationnelles, le vaccin vivant atténué a une efficacité statistiquement significative contre les gripes A et B par rapport à l'absence de vaccination.</p> <p>L'efficacité dans la prévention de la grippe B ou de la grippe A(H3N2) des vaccins vivants atténués et des vaccins inactivés n'était pas statistiquement différente</p>	<p>Méta-analyse sur des études observationnelles uniquement.</p> <p>La méta-analyse mélange des études incluant des enfants de différents groupes d'âge (2-17 ans).</p>
Caspard, 2017 (95)	<p>Efficacité de la vaccination avec le vaccin antigrippal vivant atténué (trivalent ou tétravalent) contre la grippe B et la grippe A(H3N2)</p>	<p>Revue systématique centrée principalement sur l'efficacité des vaccins tétravalents sur la grippe H1N1.</p>

1er auteur, année de publication (réf.)	Conclusions des auteurs	Limites de la revue systématique avec méta-analyse
	Insuffisance de données pour estimer l'efficacité du vaccin tétravalent contre la grippe A(H3N2)	Pas de sous-analyse chez les enfants : méta-analyse combinant tous les âges (2 à 49 ans).

EV : efficacité vaccinale ; IC95 % : intervalle de confiance à 5 %.

→ Revue systématique ayant évalué l'efficacité indirecte : Yin *et al.*, 2017 (97)

Une seule revue systématique a évalué l'efficacité indirecte de la vaccination des enfants d'âge scolaire sur la prévention de la grippe chez les personnes vivant dans l'environnement proche des enfants (Tableau 18).

- La qualité globale de 7 ECR inclus dans la méta-analyse a été classé comme modérée. Les critères d'impact clinique dans la communauté comprenaient les éléments suivants : une pneumonie ayant donné lieu à une consultation d'un médecin généraliste, ou une prise en charge médicamenteuse, ou une admission aux urgences, ou une hospitalisation, ou un décès ; un absentéisme pour fièvre ou toux ou infection respiratoire, un syndrome grippal (grippe confirmée), un excès de mortalité toutes causes ; un excès de grippe avec complications (pneumonie et décès). La taille de l'échantillon de l'étude était la seule source significative d'hétérogénéité
- **Les résultats de la méta-analyse (multicritères) sont en faveur d'une protection indirecte de la vaccination : l'efficacité indirecte, estimée par la méta-analyse à effets aléatoires de 6 ECR en grappes inclus, est significative dans la prévention de la grippe chez les membres dans la même communauté des enfants d'âge pré scolaire ou scolaire qui ont été vaccinés et est de 33 % [IC₉₅ % : 6-52%]) À noter que la couverture vaccinale variait selon les études entre 3 % et 100 %.**

Les 21 études observationnelles ont une faible qualité et les analyses ne sont pas concluantes, excepté pour 3 études écologiques qui ont évalué l'efficacité indirecte sur l'ensemble de la communauté lorsque 50 % à 85 % des enfants d'âge scolaire étaient vaccinés

- **L'efficacité indirecte de la vaccination des enfants sur la prévention de la grippe dans la même communauté (écoles ou foyer parental et fratrie est rapportée comme statistiquement significative par 20 des 30 études incluses dans la revue systématique, avec des estimations ponctuelles allant de 4 % à 66 %.**

Tableau 18 Efficacité indirecte de la vaccination des enfants : revue systématique avec méta-analyse publiée par Yin *et al.*, 2017 (97)

Descriptif de la revue systématique avec méta-analyse	Résultats
<p>Efficacité indirecte :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Impact de la vaccination des enfants âgés de 6 mois à 17 ans sur la prévention de la grippe dans la même communauté (écoles ou foyer parental et fratrie). <p>Points forts :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Analyse de sensibilité excluant les essais de moins bonne qualité méthodologique <p>Points faibles :</p>	<p>Protection indirecte de la vaccination des enfants :</p> <p>► Essais randomisés</p> <ul style="list-style-type: none"> – Total (n = 7) : RR 0,68 (IC₉₅ % : 0,59-0,79) p < 0,000001 (I² 47 % NS) ; RRR 32 % (IC₉₅ % : 21 %-41 %) – Total (n = 6) ; exclusion de 1 étude : RR 0,67 (IC₉₅ % : 0,48-0,94) p = 0,02 (I² 53 % p = 0,04) ; RRR 33 % (IC₉₅ % : 6 %-52 %)

Descriptif de la revue systématique avec méta-analyse	Résultats
<ul style="list-style-type: none"> - Une seule saison grippale - Tous les cas de grippe ne sont pas confirmés en laboratoire - Réalise 2 types de méta-analyses avec les mêmes études : à effet aléatoire et à effet fixe <p>Sélection des études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 506 publications identifiées chez l'enfant - 30 sélectionnées chez l'enfant publiées entre 1970 et 2015. - 9 essais contrôlés randomisés de qualité méthodologique modérée : Italie (n=3), États-Unis (n=4), Canada (n=1), Hong-Kong (n=1) ; 21 études non randomisées. - Vaccins vivant atténué (n=14), vaccin inactivé (n=11), comparaison de ces deux types de vaccin (n=5) Vaccins monovalents, bivalents, trivalents et tétravalents (1 seule étude) - Enfants âgés de 6 mois à 17 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - Impact sur la famille / vaccination en préscolaire (n = 4) : RR 0,78 (IC₉₅ % : 0,62-0,99) p = 0,04 (I² 0 %) ; RRR 22 % (IC₉₅ % : 1 %-38 %) - Impact sur la famille / vaccination en scolaire (n = 5) : RR 0,71 (IC₉₅ % : 0,65-0,78) p < 0,000001 (I² 16 % NS) ; RRR 29 % (IC₉₅ % : 22 %-35 %) - Impact sur la famille / vaccination en scolaire (n = 3, exclusion de 1 étude) : RR 0,92 (IC₉₅ % : 0,58-1,46) NS (I² 0 %) ; RRR 8 % (IC₉₅ % : -46 %-+42 %) <p>► Études non randomisées</p> <ul style="list-style-type: none"> - RRR statistiquement significative rapportée par 20 des 30 études (estimations ponctuelles de 4 % à 66 %). - Exemple : le programme de vaccination en milieu scolaire au Japon et aux États-Unis a entraîné une réduction de 36 % (IC₉₅ % : 17 %-51 %) de la mortalité liée à la grippe chez les personnes âgées japonaises, sans réduction aux États-Unis pour la même période

4.1.1.3. Revues systématiques sans méta-analyse

5 revues systématiques n'incluant pas de méta-analyses, publiées entre 2019 et 2022, ont été identifiées et retenues sur leur qualité méthodologique (98-102).

➔ Essai multicentrique DRIVE

L'analyse publiée par Stuurman *et al.* en 2021 (99) concerne le projet DRIVE (*Development of Robust and Innovative Vaccine Effectiveness*) qui est un projet multicentrique public-privé financé par l'IMI²³. DRIVE est une plate-forme qui a pour objectif d'évaluer chaque année l'efficacité du vaccin contre la grippe.

- Au cours de la saison 2019/2020, qui représentait la troisième saison de DRIVE, les données ont été collectées auprès de douze sites d'étude, représentant 388 médecins traitants et pédiatres et 19 hôpitaux.
- Notamment, les données de quatre études en soins primaires (Autriche, Angleterre, Italie (n = 2 sites)), huit en milieu hospitalier (Finlande, France, Italie, Roumanie, Espagne [n = 4 sites]) et une étude de cohorte finlandaise observationnelle qui incluait 168 020 sujets-années d'enfants âgés de 6 mois à 6 ans.

Les auteurs de la revue systématique ont réalisé une analyse des données collectées sur l'efficacité vaccinale contre la grippe saisonnière chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans, méta-analyses ajustées en fonction des facteurs de confusion (âge, sexe, comorbidité ou non, nombre de visites médicales ou d'hospitalisations dans l'année qui précède, date, grossesse), et du site. Les auteurs n'ont pas analysé séparément les enfants par groupes d'âge, notamment pour les 6 mois-2 ans.

- Le diagnostic de grippe saisonnière a été confirmé par analyse biologique (RT-PCR pour la majorité, excepté pour deux sites espagnols où une détection antigénique²⁴ a été utilisée conformément à leur routine clinique pédiatrique).

²³ IMI ou *Innovative medicines initiative* : l'initiative technologique conjointe en matière de médicaments innovants a pour finalité, de permettre une meilleure coopération entre les industriels d'un domaine et les scientifiques.

²⁴ Cette méthode est moins sensible que la RT-PCR et peut entraîner une sous-estimation de l'efficacité vaccinale.

- Le critère de jugement était le nombre d'hospitalisations pour grippe compliquée ou non (quelle que soit la définition clinique).

Les résultats rapportés par les auteurs montrent les éléments suivants :

- Étude contrôlée à test négatif (Tableau 19) : 2 370 enfants âgés de 6 mois à 17 ans ont été inclus et suivis en soins primaires (la couverture vaccinale était de 5,8 % chez les enfants ayant la grippe et de 13 % dans le groupe contrôle) et 1 391 enfants âgés de 6 mois à 17 ans ont été inclus et suivis en milieu hospitalier (la couverture vaccinale était de 3,3 % chez les enfants ayant la grippe et de 5,1 % dans le groupe contrôle). L'efficacité vaccinale contre la grippe chez les enfants en soins primaires était estimée à 64 % (IC₉₅ % : 44 %-80 %) quelle que soit la marque de vaccin, et à 61 % (IC₉₅ % : 38 %-77 %) pour Vaxigrip Tetra (marque utilisée dans 58 % des cas).
- Étude observationnelle (Tableau 20) : la cohorte finlandaise a suivi 168 020 sujets-années d'enfants âgés de 6 mois à 6 ans (1 834 cas de grippe ont été recensés dont 81 % chez les enfants non vaccinés). Parmi les enfants vaccinés, les trois quarts ont reçu Fluenz Tetra et un quart a reçu Vaxigrip Tetra. L'efficacité vaccinale contre tous types de grippe est de 68 % (IC₉₅ % : 58 %-75 %) pour Fluenz Tetra et de 71 % (IC₉₅ % : 56 %-80 %) pour Vaxigrip Tetra.

Tableau 19 Résultats des études cas-témoins à test négatif sur l'efficacité vaccinale (prévention de la grippe chez les enfants vaccinés âgés de 6 mois à 17 ans), dans l'essai multicentrique DRIVE, selon le lieu de recueil des données et le type de grippe d'après Stuurman *et al.*, 2021 (99)

Types de grippe	Lieu étude	Efficacité vaccinale % (IC ₉₅ %)	nbre de sites	nbre de sujets (nbre de vaccinés)
Tous types	Médecine de ville	64 (44-80)	4	2 372 (77)
	Hôpital	33 (-26 à +66)	4	2 372 (77)
Grippe A	Médecine de ville	0 (-110 à +62)	4	1 745 (42)
	Hôpital	0 (-110 à +62)	4	1 096 (18)
Grippe A H1N1	Médecine de ville	54 (27-79) p NP	3	1 176 (12)
	Hôpital	27 (-165 à +80)	2	574 (3)
Grippe A H3N2	Médecine de ville	54 (24-74) p NP	3	1 437 (27)
	Hôpital	-138 (-661 à +82)	2	870 (11)
Grippe B	Médecine de ville	50 (12-72) p NP	3	1 111 (35)
	Hôpital	45 (-126 à +89)	2	621 (3)

nbre : nombre ; IC₉₅ % : intervalle de confiance à 5 % ; p : p statistique ; NP : non précisé

Tableau 20 Résultats de la cohorte finlandaise sur l'efficacité des vaccins tétravalent (prévention de la grippe chez les enfants vaccinés âgés de 6 mois ou 2 ans à 6 ans), selon la marque de vaccin et le type de grippe d'après Stuurman *et al.*, 2021 (99)

Types de grippe	Marque du vaccin	Efficacité vaccinale % (IC ₉₅ %)	Catégorie d'âges
Toutes grippe	Toutes marques	66,3 (58,8-72,4) p NP	6 mois-6 ans
	Fluenz Tetra	67,7 (58,3-75,0) p NP	2 ans-6 ans
	Vaccigrip Tetra	70,6 (54,3-81,0) p NP	6 mois-6 ans
grippe A	Toutes marques	63,4 (54,9-70,4) p NP	6 mois-6 ans
	Fluenz Tetra	64,3 (53,5-72,7) p NP	2 ans-6 ans

Types de grippe	Marque du vaccin	Efficacité vaccinale % (IC ₉₅ %)	Catégorie d'âges
	Vaccigrip Tetra	70,6 (54,3-81,0) p NP	6 mois-6 ans
grippe B	Toutes marques	75,9 (57,3-86,4) p NP	6 mois-6 ans
	Fluenz Tetra	80,4 (55,4-91,4) p NP	2 ans-6 ans
	Vaccigrip Tetra	64,4 (11,6-85,6) p NP	6 mois-6 ans

→ Autres revues systématiques

Les quatre autres revues systématiques (98, 100-102) sont de qualité méthodologique inégale. Leurs résultats sont présentés dans le Tableau 21 ci-après (détaillé en Annexe 6, Tableau 32 et Tableau 33). L'efficacité vaccinale (vaccins inactivés trivalents ou tétravalent, vaccin trivalent vivant atténué) varie selon les études, les saisons grippales et les pays dont sont issues ces études, l'efficacité majeure concernant la prévention de la grippe chez les enfants vaccinés.

Tableau 21 Revues systématiques sans méta-analyses publiées entre 2019 et 2022

Année de publication, 1 ^{er} auteur (réf.)	Résultats
2022 Orrico-Sanchez (98)	<p>L'efficacité de la vaccination antigrippale des enfants en bonne santé âgés de moins de 18 ans, dans la prévention de la grippe, a été évaluée par une revue non-systématique des études publiées entre 2010 et 2020.</p> <p>Grande variabilité des résultats due aux différences de conception des études, de type de vaccin et de saison incluses, dans les 41 études sélectionnées.</p> <p>L'efficacité des vaccins (inactivé trivalent ou tétravalent, vivant atténué trivalent) est comprise entre 25,6 % et 74,2 % pour les essais randomisés et 26,0 % à 78,8 % dans les études observationnelles.</p> <p>Les auteurs n'ont pas analysé séparément les enfants par groupes d'âge, notamment pour les 6 mois-2 ans.</p>
2021 Bansal (100)	<p>L'efficacité de la vaccination antigrippale, des enfants en bonne santé âgés de moins de 5 ans, dans la prévention de la grippe, a été évaluée par une revue systématique des études publiées entre 1991 et 2020.</p> <p>Les valeurs d'efficacité du vaccin inactivé (trivalent ou tétravalent) sont comprises entre 20 % à 90 % contre la grippe confirmée en laboratoire.</p> <p>Revue systématique de qualité méthodologique insuffisante.</p>
2019 Lindsey (102)	<p>L'efficacité des vaccins trivalents (vivant atténué et inactivé) antigrippaux a été évaluée dans les populations en Afrique. La majorité des études se sont concentrées sur l'efficacité contre la grippe confirmée en laboratoire : l'efficacité vaccinale variait selon les pays et les études entre une absence d'efficacité démontrée et 87 % (pour les vaccins vivants atténués) ou 50 % (pour les vaccins inactivés).</p> <p>La revue systématique ne rapporte qu'une seule étude incluant des enfants âgés de 6 mois à 3 ans (essai multicentrique (Afrique du Sud, Brésil, Argentine), en double aveugle contre placebo (103). L'EV du vaccin vivant atténué était comprise entre 57,0 % et 73,5 % selon le nombre de doses la 1^{ère} ou 2^{ème} année.</p> <p>Plusieurs facteurs connus pour interférer avec la vaccination antigrippale, tels que le paludisme, le VIH et la malnutrition étaient sous-représentés dans cette revue</p>
2019 Friedman (101)	<p>Revue systématique des études publiées sur l'efficacité directe et indirecte de la vaccination contre la grippe saisonnière des enfants.</p>

Année de publication, 1 ^{er} auteur (réf.)	Résultats
	<p>Une réduction significative de la mortalité chez les personnes âgées est rapportée au Japon, mais aucun impact significatif n'est démontré aux États-Unis.</p> <p>En ce qui concerne les effets de la vaccination sur la prévention de la grippe, les infections respiratoires aiguës, le passage aux urgences ou hospitalisation pour grippe : absence de différence statistiquement significative.</p> <p>Les auteurs n'ont pas analysé séparément les enfants par groupes d'âge, notamment pour les 6 mois-2 ans.</p>

4.1.1.4. Études publiées postérieurement aux méta-analyses sur l'efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière chez l'enfant

Neuf études d'efficacité vaccinale contre la grippe saisonnière chez l'enfant sans comorbidité ont été publiées en 2022 : elles ont toutes évalué (sauf une (104)) l'efficacité directe de la vaccination contre la grippe, et majoritairement en ce qui concerne la prévention de l'infection.

L'efficacité vaccinale dans la prévention de la grippe varie selon l'âge, la saison grippale et le type de virus entre 16 % et 75 %. La vaccination contre la grippe permet aussi une réduction de la consommation d'antibiotiques, des consultations médicales et des hospitalisations (Tableau 22).

Sinnathamby *et al.* en 2022 (104) ont évalué l'impact direct et indirect de la vaccination sur la saison grippale 2016-2017 dans 3 groupes d'âges (< 5 ans, 5-10 ans et, 11-16 ans), en comparant des zones pilotes dans lesquelles les enfants d'âge scolaire de primaire étaient vaccinés (couverture vaccinale comprise entre 44 % et 73 %) contre la grippe saisonnière et des zones non pilotes dans lesquelles les enfants n'étaient pas vaccinés (couverture vaccinale comprise entre 37 % et 55 %).

- La surmortalité cumulée, tous âges-toutes causes-confondues, par saison était significativement plus élevée dans les zones pilotes, à la fois avant l'introduction de la vaccination (2011-2012 et 2012-2013) et après introduction du programme de vaccination (2013-2014 à 2016-2017). Les auteurs l'expliquent par la préexistence d'un excès de mortalité toutes causes toutes causes, plus élevé dans ces zones pilotes avant la mise en place du programme de vaccination.
- La surmortalité respiratoire, cumulée tous âges confondus, était significativement plus élevée dans les zones pilotes au cours des saisons précédant l'introduction du programme.
- Les taux cumulés d'admissions et d'hospitalisations en soins intensifs pour grippe étaient similaires dans les zones pilotes et non pilotes pour les deux saisons précédant le début du programme de vaccination, alors que sur les trois saisons après le programme, ils ont été constamment inférieurs dans les zones pilote.
- Des réductions non significatives ont été notées dans tous les cas sauf pour un groupe d'âge (11 à 16 ans) concernant les hospitalisations pour grippe confirmée.

En conclusion, dans les populations dans lesquelles des enfants d'âge scolaire de primaire ont été vaccinés l'incidence de la grippe est diminuée (mais cet effet n'est pas systématiquement significatif selon les catégories d'âges). De même, les consultations cumulées de soins primaires pour syndrome grippal, les gripes confirmées, les hospitalisations et les passages aux urgences dans les zones pilotes étaient dans l'ensemble inférieures en nombre à celles observées dans les zones non pilotes. Cependant, les analyses par catégories d'âges ne permettaient pas toujours de mettre en évidence des différences significatives. La surmortalité toutes causes ou pour infection respiratoire est plus élevée dans les zones pilotes que dans les zones non pilotes, avant et après introduction de la vaccination.

Tableau 22 Études d'efficacité de la vaccination de l'enfant sans comorbidité contre la grippe saisonnière publiées postérieurement aux méta-analyses

1er auteur, année de publication, réf., impact	Méthode et résultats
<p>Norman, 2022 (105)</p> <p>Efficacité directe</p>	<p>Méthode :</p> <p>Tous les enfants d'âge ≤ 16 ans hospitalisés entre 2010 et 2019 pour une infection respiratoire aiguë ont été testés pour la grippe. Une régression multivariée a été utilisée pour identifier les facteurs prédictifs d'impact clinique grave de la grippe.</p> <p>Résultats :</p> <p>6 057 cas confirmés de grippe et 3 974 témoins négatifs ont été hospitalisés.</p> <p>La grippe A était le type prédominant (68,7 %).</p> <p>Des comorbidités étaient présentes dans 40,8 % des cas.</p> <p>► Une efficacité vaccinale similaire a été démontrée chez les enfants avec (55 % [IC₉₅ % : 45 %-63 %]) et sans comorbidités (57 % [IC₉₅ % : 44 %-67 %]).</p>
<p>Sinnathamby, 2022 (104)</p> <p>Efficacité directe et indirecte</p>	<p>Méthode :</p> <p>L'impact global de la vaccination des enfants a été évalué sur la saison grippale 2016-2017 pour 3 groupes d'âges pour mesurer l'effet direct : < 5 ans, 5-10 ans et, 11-16 ans. L'impact global et indirect de la vaccination d'enfants d'âge scolaire de primaire, sur la population de l'Angleterre a été évalué par comparaison de l'incidence cumulée de la grippe zones pilotes vs zones non pilotes, ainsi que du taux de surmortalité toutes causes, du taux de consultations cumulées en soins primaires pour un syndrome grippal confirmé en laboratoire, du taux d'hospitalisation ou d'admissions aux urgences</p> <p>Résultats :</p> <p>Au cours de la saison grippale, l'Angleterre en était à sa quatrième saison de déploiement d'un vaccin antigrippal destiné aux enfants en bonne santé âgés de 2 à moins de 17 ans</p> <p>172 175 enfants du primaire âgés de 5 à 11 ans dans cinq zones pilotes ont reçu au moins une dose de vaccin antigrippal pendant la période de la campagne de vaccination (1er septembre 2016 au 31 janvier 2017). La population cible totale étant estimée à 285 735 écoliers de primaires la couverture vaccinale globale était de 60,3 %. La couverture vaccinale variait avec l'âge et le lieu de vaccination : 44,5 % à 73,4 % selon site pilote ; 63,0 % chez les 5-6 ans à 57,2 % chez les 10-11 ans. Chez les enfants de 2-4 ans, le vaccin était administré par un médecin généraliste et la couverture vaccinale était de 44,4 % (569 cabinets de médecine générale) dans les zones pilotes vs 37,6 % (6 867 cabinets de médecins généralistes) dans les zones non pilotes Le taux de vaccination contre la grippe variait avec la zone : 62,0 % dans les zones pilotes vs 54,9 % dans les zones non pilotes.</p> <p>Les taux de positivité des écouvillons prélevés en soins primaires et secondaires étaient moins fréquents dans les zones pilotes par rapport aux zones non pilotes quel que soit le groupe d'âges mais la différence n'était pas statistiquement significative. En ce qui concerne les hospitalisations aux urgences avec assistance respiratoire le pourcentage était plus faible dans les zones pilotes ais la différence n'était pas statistiquement significative.</p> <p>La surmortalité cumulée tous âges toutes causes confondues par saison était significativement plus élevée dans les zones pilotes, à la fois avant l'introduction de la vaccination (2011-2012 et 2012-2013) et après introduction du programme de vaccination (2013-2014 à 2016-2017). À l'opposé, la surmortalité respiratoire cumulée tous âges confondus était significativement plus élevée dans les zones pilotes au cours des saisons précédant l'introduction du programme.</p> <p>Les taux cumulés d'admissions et d'hospitalisations en soins intensifs pour grippe étaient similaires dans les zones pilotes et non pilotes pour les deux saisons précédant le début du programme de vaccination, alors que sur les trois saisons après le programme, ils ont été constamment inférieurs.</p> <p>Des réductions non significatives ont également été notées dans tous les cas sauf pour un groupe d'âge (11 à 16 ans) concernant les hospitalisations pour grippe confirmée. Un taux significativement</p>

1er auteur, année de publication, réf., impact	Méthode et résultats
	plus élevé d'hospitalisations pour grippe confirmée était observé dans les zones pilotes pour les 11 à 16 ans.
Boddington, 2022 (106) Efficacité directe	<p>Méthode :</p> <p>L'efficacité de la vaccination antigrippale, par un vaccin vivant atténué, des enfants sur la prévention des maladies graves a été faite au cours des trois premières saisons du programme de vaccination en Angleterre. La couverture vaccinale chez les enfants hospitalisés avec une infection grippale confirmée en laboratoire a été comparée à la couverture vaccinale chez les enfants âgés de 2-6 ans en population générale pour estimer l'efficacité vaccinale sur la période en 2013-2014 à 2015-2016.</p> <p>Résultats :</p> <p>L'efficacité globale du vaccin vivant atténué, ajustée sur le groupe d'âge, la semaine/mois et la zone géographique/région, pour tous les types de grippe et au cours des trois saisons grippales était de 50,1 % [IC₉₅ % : 31,2-63,8]. L'efficacité sur les trois saisons sur la prévention des hospitalisation : en préscolaire (2 à 4 ans) : 48,1 % [IC₉₅ : 27,2-63,1] et les enfants d'âge scolaire (5-6 ans) : 62,6 % [IC₉₅ : 2.6-85.6].</p> <p>► La vaccination par le vaccin vivant atténué des enfants a fourni une protection annuelle modérée contre les hospitalisations liées à la grippe confirmée en laboratoire en Angleterre au cours de trois saisons grippales</p>
Cantarutti, 2022 (107) Efficacité directe	<p>Méthode :</p> <p>Évaluation de l'efficacité vaccinale (vaccin inactivé) dans la prévention de la grippe/syndrome grippal dans une cohorte d'enfants en bonne santé en Italie. Tous les enfants âgés de 6 mois à 14 ans entre 2009 et 2019 ont été inclus.</p> <p>Résultats :</p> <p>Le nombre d'enfants inclus variait de 15 203 pour la saison 2017-2018 à 26 160 pour la saison 2011-2012. La prévalence des enfants vaccinés contre la grippe variait de 15 % en 2009-2010 à 7 % en 2014-2015. Les enfants vaccinés étaient plus jeunes et avaient fait moins d'épisodes de grippe/syndrome grippal au cours de la saison précédente, mais avaient un plus grand nombre d'antibiothérapies et de visites de soins primaires.</p> <p>Efficacité vaccinale selon la saison : en 2012-2013 : 64 % [IC₉₅ % : 54 %-71 %], 2015-2016 : 68 % [IC₉₅ % : 58 %-76 %], 2016-2017 : 72 % [IC₉₅ % : 60 %-81 %], et en 2017-2018 : 71 % [IC₉₅ % : 60 %-79 %]. L'efficacité vaccinale la plus faible a été observée en 2009-2010 : 16%, [IC₉₅ % : 6 %-25 %]</p>
Emborg, 2022 (108) Efficacité directe	<p>Méthode :</p> <p>Évaluation de l'efficacité vaccinale du vaccin contre la grippe A suite à une forte augmentation tardive des cas au cours de la saison 2021-2022 dominée par la grippe A(H3N2), après avoir levé les restrictions liées au Covid-19. Les enfants âgés de 2 à 6 ans ont reçu un vaccin vivant atténué contre la grippe.</p> <p>Résultats :</p> <p>L'efficacité vaccinale ajustée était de 62,7 % [IC₉₅ % : 10,9-84,4] chez les enfants hospitalisés. et 64,2 % ([IC₉₅ % : 50,5-74,1] chez les enfants non hospitalisés</p>
Esposito, 2022 (109) Efficacité directe	<p>Méthode :</p> <p>Des enfants naïfs de la grippe et âgés de 6 à 35 mois ont été randomisés pendant trois saisons grippales pour recevoir le vaccin tétravalent ou un placebo. Le critère de jugement principal était l'efficacité vaccinale absolue sur la prévention de la grippe causée par toute souche circulante. Les principaux critères secondaires d'efficacité comprenaient l'efficacité vaccinale absolue sur la prévention de la grippe sur des souches antigéniquement compatibles avec le vaccin.</p> <p>Résultats :</p> <p>1 005 enfants ont reçu le vaccin et 995 ont reçu le placebo. Une grippe A ou B est survenue moins fréquemment chez les enfants ayant reçu le vaccin que chez les enfants recevant le placebo.</p>

1er auteur, année de publication, réf., impact	Méthode et résultats
	<p>L'efficacité vaccinale absolue était de 54 % [IC₉₅ % : 37 %-66 %] et l'efficacité contre la grippe antigéniquement compatible était de 68 % [IC₉₅ % : 45 %, 81 %]. Les titres moyens d'inhibition de l'hémagglutination dans le groupe vacciné a augmenté après la vaccination, alors que les augmentations étaient minimales dans le groupe témoin. 12 mois après la primovaccination, les titres d'anticorps sont restés supérieurs aux titres pré-vaccination pour la plupart des souches. Chez les participants qui ont été revaccinés, le vaccin a suscité une forte réponse anticorps. Le profil de sécurité global et la réactogénicité du vaccin était comparable au vaccin témoin.</p>
<p>Gianacas, 2022 (110) Efficacité directe</p>	<p>Méthode : Évaluation des modifications de la prescription d'antibiotiques après vaccination antigrippale chez des enfants âgés de 1 à 4 ans en consultation de soins primaires en Australie au cours des saisons grippales 2018 et 2019. Étude cas-témoin utilisant des données anonymisées d'une base de données nationale sur les soins primaires. Les Odds ratio ont été ajustés (ORa) pour la prescription d'antibiotiques selon le statut vaccinal contre la grippe, en tenant compte de l'âge, du diagnostic d'asthme, d'autres vaccinations, de la fréquence des consultations.</p> <p>Résultats : En 2018 : 11 282 cas et 32 020 témoins ont été inclus, et en 2019 : 12 705 cas et 36 858 témoins. Le risque de prescription d'antibiotiques était moins élevé chez les sujets vaccinés que ce soit en 2018 : ORa, 0,65 [IC₉₅ % : 0,62-0,69] ou en 2019 : ORa 0,78 [IC₉₅ % : 0,73-0,82] et ne variait pas selon l'âge, le nombre de visites chez le généraliste ou la prescription antérieure d'antibiotiques. Dans le sous-groupe d'enfants vaccinés au cours de la saison précédente, la vaccination antigrippale n'était pas associée à une réduction de l'utilisation d'antibiotiques (2018 : ORa 1,12 [IC₉₅ % : 0,90-1,39] ; 2019 : ORa 1,30 [IC₉₅ % : 1,16-1,46]).</p> <p>► Les auteurs ont estimé que 100 000 prescriptions d'antibiotiques pourraient être évitées chaque année en Australie si tous les enfants de cette tranche d'âge étaient vaccinés.</p>
<p>Olson, 2022 (111) Efficacité directe</p>	<p>Méthode : Les enfants âgés de moins de 18 ans admis en unité de soins intensifs avec une infection respiratoire aiguë dans 17 hôpitaux ont été inclus. La définition de grippe engageant le pronostic vital comprenait : la réanimation cardiorespiratoire, avec ou sans ventilation mécanique assistée, la dialyse, le décès. 159 cas de grippe graves ont été incluses (70 % étaient âgés de moins de 8 ans).</p> <p>Résultats : L'efficacité globale contre la grippe était de 63 % [IC₉₅ % : 38%-78%] quel que soit l'âge. L'efficacité contre la grippe avec un risque vital était de 75 % [IC₉₅ % : 49 %-88 %] et de 57 % [IC₉₅ % : 24 %-76 %) contre la grippe non mortelle.</p> <p>► Au cours d'une saison où prédominent des virus grippaux incompatibles avec les vaccins, la vaccination était associée à un risque réduit de grippe grave et potentiellement mortelle chez les enfants</p>
<p>Shinjoh, 2022 (112) Efficacité directe</p>	<p>Méthode : L'efficacité globale ajustée du vaccin a été évaluée sur les saisons 2013-2014 à 2020-2021 à partir d'études cas-témoins à test négatif. L'efficacité vaccinale a été calculée par types de grippe et par groupes d'âge chez 29 400 enfants (6-11 mois, 1-2 ans, 3-5 ans, 6-12 ans et 13-15 ans) avec des ajustements selon les saisons grippales.</p> <p>Résultats : Le vaccin est significativement efficace contre la grippe A : 44 % [IC₉₅ % : 41-47] et la grippe B : 37 % [IC₉₅ % : 32-42], excepté chez les enfants âgés de 6 à 11 mois, et contre la grippe A(H1N1)pdm09 : 63 % [IC₉₅ % : 51-72]. Le groupe d'âge chez qui la plus grande efficacité vaccinale est observée était âgé de 1 à 2 ans pour la grippe A : 60 % [IC₉₅ % : 55-65] et la grippe B : 52 % [IC₉₅ % : 41-61]</p>

4.1.1.5. Limites des études d'efficacité vaccinale

L'évaluation de l'efficacité des vaccins dans une population prend en compte les paramètres suivants : l'efficacité en situation expérimentale (*efficacy*), l'efficacité dans des conditions réelles d'utilisation (*effectiveness*) (113) :

- L'efficacité des vaccins en situation expérimentale recherche une réduction du risque d'infection ou de maladie chez les sujets vaccinés suite à une vaccination dans des conditions rigoureusement contrôlées ► mesurée à partir d'essais cliniques randomisés.
- L'efficacité des vaccins en vie réelle recherche une réduction du risque d'infection ou de maladie chez les sujets vaccinés suite à une vaccination dans des conditions réelles d'utilisation ► mesurée à partir d'études observationnelles (non randomisées).

Les méthodes d'estimations de l'efficacité vaccinale contre la grippe saisonnière ont été perfectionnées au cours des dernières années grâce à l'utilisation de plus en plus fréquente de la confirmation des cas en laboratoire avec des tests sensibles et le design des études d'efficacité (essais contrôlés randomisés versus placebo ou études cas-témoins à test-négatif). Malgré leurs limites, les études observationnelles incluent des populations non sélectionnées par rapport aux essais cliniques, qui peuvent être des personnes en moins bonne santé que dans les essais cliniques, moins susceptible de répondre aux vaccins ou plus susceptibles de développer une forme sévère en cas d'infection.

Les auteurs des revues systématiques présentées dans ce chapitre rapportent tous une hétérogénéité des études qu'ils ont incluses, hétérogénéité qui influe sur l'efficacité vaccinale évaluée et qui pourrait être attribuable aux différents facteurs suivants :

- définitions des cas de syndrome grippal : les résultats confirmés en laboratoire sont plus spécifiques que ne le sont les résultats syndromiques basés sur des symptômes et signes cliniques et les vaccins contre la grippe ciblent spécifiquement les virus de la grippe et ne sont pas conçus pour prévenir d'autres causes de syndrome grippal ;
- variation des critères de définition du fait leur caractère aspécifique des complications liées à la grippe comme les infections bronchopulmonaires (plusieurs agents, dont le virus de la grippe, mais également des coronavirus, le virus respiratoire syncytial (VRS), les virus para-influenza et les infections bactériennes) ou les otites moyennes aiguës (otite est un syndrome clinique dont l'origine peut être inflammatoire, virale ou bactérienne) ;
- insuffisance de données sur la durée de suivi ou différences entre les périodes de suivi des études (plus le suivi est long, plus bas est le potentiel d'identification des cas à mesure que la circulation virale diminue) ;
- Insuffisance de données en ce qui concerne les voies d'administration (intramusculaire ou intranasal) ou les schémas vaccinaux (une dose, deux doses²⁵) ;
- absence ou insuffisance de données sur le degré d'appariement entre les souches virales circulantes (non-adéquation entre les souches vaccinales et celles du virus circulants ou *mismatch*) et la composition des vaccins ou utilisation de vaccins de contenu variable

Enfin, concernant l'efficacité des programmes de vaccination, plusieurs biais risquent d'affecter les évaluations de la durée de la protection de l'efficacité vaccinale : un éventuel changement de comportement concernant le recours aux soins ou aux dépistages diagnostiques, ou encore l'âge ou la couverture vaccinale. À cela s'ajoutent des facteurs confondants potentiels : accès aux soins de santé, le

²⁵ L'analyse primaire de l'efficacité vaccinale vise à comparer les participants entièrement vaccinés aux sujets non vaccinés. Une analyse secondaire, quant à elle, peut établir une comparaison entre des sujets partiellement vaccinés et des sujets non vaccinés pour déterminer si la vaccination partielle est efficace.

statut socioéconomique et comportements de réduction des risques (tels que le port du masque, le lavage des mains et la distanciation physique).

Une revue systématique (114), publiée en 2022, illustre les problèmes de biais pouvant être rencontrés dans les études d'efficacité vaccinale. Cette revue a analysé qualitativement les essais pédiatriques publiés entre 1980 et 2020 sur l'efficacité du vaccin antigrippal.

- Sur les 6 455 articles potentiellement pertinents identifiés (publiés entre 1980 et 2020), 41 études d'efficacité vaccinale incluant des enfants, avec confirmation diagnostique de la grippe ont été sélectionnées.
- Vingt et une études (51 %) ont été menées dans un pays à faible revenu, tandis que les études restantes (49 %) ont été menées dans des pays à revenu élevé
- 40 critères de jugement principaux différents ont été identifiés dans ces 41 essais randomisés.
- Les critères de gravité n'étaient pas systématiquement pris en compte comme critère principal et leur définition variait dans les essais (fièvre élevée, pneumonie, hospitalisation, décès).
- Trente-trois essais (80 %) ont rapporté des symptômes ou des résultats standardisés qui définissaient les cas de grippe.

Les revues Cochrane concluent à une efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidité en termes de prévention de la grippe (efficacité vaccinale de 78 % [IC95 % : 59%-89%] pour les vaccins vivants atténués, 64 % [IC95 % : 52 %-72 %] pour les vaccins inactivés) et du syndrome grippal (efficacité vaccinale de 31 % [IC95 % : 20 %-40 %] pour les vaccins vivants atténués, 28 % [IC95 % : 21%-35%] pour les vaccins inactivés). En ce qui concerne l'impact de la vaccination sur les otites moyennes aiguës les auteurs ont considéré que les résultats n'étaient pas démontrés ou de faible niveau de preuve. Que ce soit pour les vaccins vivants atténués ou les vaccins inactivés, les auteurs de la revue systématique estiment qu'il y a peu de données de bonne qualité sur l'efficacité de la vaccination sur les hospitalisations ou les décès ; ainsi que sur l'efficacité vaccinale chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Ces résultats sont confirmés par les revues systématiques avec méta-analyse postérieures aux revues Cochrane.

Les revues systématiques n'intégrant pas de méta-analyse et notamment la revue intégrant les résultats de l'essai multicentrique DRIVE confirment l'efficacité de la vaccination sur la prévention de la grippe chez l'enfant vacciné. L'efficacité vaccinale (vaccins inactivés trivalents ou tétravalent, vaccin trivalent vivant atténué) varie selon les études, les saisons grippales et les pays dont sont issues ces études. La revue systématique la plus récente et ayant inclus 58 essais randomisés publiés entre 1992 et 2020 conclut que, par rapport au vaccin trivalent inactivé, le vaccin trivalent vivant atténué est plus efficace (RR de grippe confirmée en laboratoire (inactivé vs vivant atténué) : 0,52 (IC95 % : 0,32-0,82) dans la réduction de grippe confirmée en laboratoire ; la cohorte finlandaise de DRIVE, qui a suivi 168 020 sujets-années d'enfants âgés de 6 mois à 6 ans, rapporte une efficacité vaccinale contre tous types de grippe de 68 % (IC95 % : 58 %-75 %) pour Fluenz Tetra et de 71 % (IC95 % : 56 %-80 %) pour Vaxigrip Tetra.

Une seule revue avec méta-analyse a été publiée sur l'efficacité indirecte de la vaccination sur les personnes vivant dans l'entourage proche d'un enfant vacciné. L'analyse est multicritère en ce qui concerne les critères d'efficacité et les résultats sont en faveur d'une efficacité de 33 % [IC95 % : 6-52%].

4.2. Revue de la littérature des modélisations quantitatives de l'impact attendu de la vaccination des enfants

La recherche documentaire effectuée a permis d'identifier 14 publications utilisant la modélisation mathématique pour estimer l'impact de la vaccination sur l'incidence des infections grippales. Toutes les publications, sauf indication contraire, ont comparé l'impact de la vaccination des enfants et des personnes âgées ou à risque à celui de la vaccination des seules personnes âgées ou à risque.

Les détails de chaque étude, y compris le type de modèle utilisé pour estimer l'impact du programme de vaccination ainsi que le(s) type(s) de vaccin(s) simulé(s) et tous les résultats sont présentés en Annexe 7, Tableau 34 et Tableau 35.

4.2.1.1. Impact sur la prévention des infections grippales

Une publication a estimé l'impact des programmes de vaccination pédiatrique contre la grippe sans tenir compte de l'impact de l'immunité de groupe, et donc en sous-estimant potentiellement l'impact total des programmes de vaccination. Sandmann *et al.* 2022 (115) ont utilisé un modèle de transmission dynamique pour estimer l'impact de la vaccination des enfants et/ou des personnes âgées et à risque contre la grippe saisonnière dans plusieurs pays européens (Angleterre, Écosse, Espagne, France, Irlande, Pays-Bas, Portugal, Navarre [région d'Espagne]). L'efficacité de la vaccination contre l'infection dépendait de la correspondance entre les souches contenues dans les vaccins et les souches circulant dans la population simulée : le modèle a utilisé une estimation de 70 % d'efficacité contre l'infection si la souche circulante correspondait à la souche contenue dans le vaccin, et de 40 % d'efficacité contre l'infection si la correspondance était mauvaise. La couverture vaccinale pédiatrique a été modifiée dans le modèle (10 %, 25 %, 50 % et 75 %) et les auteurs ont examiné l'impact des vaccins trivalents et tétravalents pour les enfants, ainsi que des vaccins tétravalents et "améliorés" (c'est-à-dire des vaccins avec adjuvant ou à forte dose) pour les personnes âgées. **Les conclusions générales de l'analyse sont les suivantes : en ce qui concerne le nombre de cas de grippe pour 100 000 habitants âgés, une couverture vaccinale de 25 % chez les enfants, à l'aide d'un vaccin tétravalent, permet d'obtenir des réductions similaires à l'utilisation de vaccins tétravalents uniquement dans la population âgée avec les niveaux observés de couverture vaccinale actuels. Cependant, la vaccination des enfants a également entraîné une réduction des cas de grippe dans la population infantile.**

Dans une deuxième analyse multipays, réalisée cette fois par Gibson *et al.* en 2016 (116) et portant sur l'Angleterre et le Pays de Galles, l'Espagne, le Brésil et le Taïwan, l'impact des vaccins trivalents inactivés et d'un vaccin vivant atténué a été estimé à l'aide d'un autre modèle de transmission dynamique, dans lequel les auteurs ont admis comme hypothèse un taux de couverture vaccinale chez les enfants âgés de 2 à 17 ans de 50 % une l'efficacité contre l'infection de 59 % pour le vaccin trivalent inactivé et de 80 % pour le vaccin vivant atténué. **Le modèle a estimé que la réduction des cas de grippe était de : 35,8 % pour l'Angleterre et le Pays de Galles, 39,4 % pour le Brésil, 19,8 % pour Taiwan et 21,8 % pour l'Espagne.**

En Allemagne, Molnar *et al.* en 2022 (117) ont admis comme hypothèse une couverture vaccinale de 40 % chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans, et ont utilisé différents paramètres d'efficacité du vaccin tétravalent en fonction de l'âge de l'individu vacciné, de 49,8 % (individus âgés de 6 mois à 2 ans) à 69 % (individus âgés de 9 à 15 ans). **Le modèle a simulé l'épidémiologie de la grippe sur une période de 20 ans, mais les résultats ont été présentés en termes de réduction annuelle de la charge de morbidité, à savoir une réduction du nombre de cas de grippe de 22,6 % (de 177 154 sans vaccination chez les enfants à 137 051 avec vaccination chez les enfants).**

Scholz *et al.* en 2021 (118) ont examiné l'impact globale de la vaccination au moyen d'un vaccin tétravalent des enfants âgés de 2 à 9 ans et de 2 à 17 ans et avec la même hypothèse de taux de couverture vaccinale que celle de Molnar *et al.* (117), mais ils n'ont pas indiqué les paramètres d'efficacité du vaccin utilisés dans leur modèle. **Ils ont estimé des réductions relatives plus modestes du nombre de cas de grippe, mais ils ont fait état d'une charge beaucoup plus importante de cas sans vaccination : 17 020 000 cas sans vaccination chez les enfants, ramenés à 15 410 000 cas (réduction de 9,5 %) si le groupe d'âge de 2 à 9 ans était vacciné, et encore réduits à 14 150 000 cas (16,9 %) si le groupe d'âge de 2 à 17 ans était vacciné.**

Damm *et al.* en 2015 (119) ont également estimé l'impact de la vaccination pédiatrique sur la prévention de grippe en Allemagne, en vaccinant 50 % des enfants âgés de 2 à 17 ans avec un vaccin vivant atténué (efficacité de 80 % contre la grippe). Le modèle a permis d'estimer l'évolution de la charge de la grippe sur 10 ans, et les résultats ont été présentés pour la période totale. **Les auteurs ont estimé à 15 992 499 la réduction du nombre de cas symptomatiques de grippe globale sur 10 ans (de 39,3 millions à 23,4 millions). Les auteurs ont également indiqué que 62 % de cette réduction ont été observés chez les adultes, plutôt que dans le groupe des enfants vaccinés.**

Plusieurs évaluations par modélisation mathématique de programmes de vaccination pédiatrique contre la grippe en Angleterre ont été publiées. Baguelin *et al.* (120) ont publié en 2013, une analyse de l'impact de plusieurs programmes de vaccination contre la grippe saisonnière, incluant la vaccination des enfants de 2 à 16 ans en plus de la vaccination des adultes âgés et des personnes à risque. La couverture vaccinale dans le modèle variait (15 %, 30 %, 50 %, 75 %) et l'efficacité du vaccin variait en fonction de la correspondance entre le vaccin et les souches en circulation : une efficacité de 70 % contre l'infection causée par des souches qui correspondaient bien aux souches du vaccin, et une efficacité de 40 % contre la grippe avec un vaccin dont la composition n'était pas en totale adéquation avec les souches circulantes. **Les auteurs de la modélisation ont indiqué que le maintien du *statu quo* (c'est-à-dire sans vaccination pédiatrique) entraînait 5 325 000 cas annuels de grippe. L'ajout des enfants, à la liste des populations éligibles à la vaccination, a diminué cette charge à 2 559 000 cas annuels (réduction de 51,9 %).** L'analyse de Baguelin *et al.* de 2015 (121) a présenté ces estimations et a fourni une analyse supplémentaire de cette modification de la charge de morbidité en termes d'impact économique (chapitre 4.4).

Thorrington *et al.* en 2015 (122) ont fait varier la couverture vaccinale dans leur modèle et a émis l'hypothèse d'une efficacité contre l'infection de 70 % avec un vaccin vivant atténué, pour tenter de déterminer la couverture vaccinale optimale chez les enfants âgés de 2 à 16 ans en termes d'impact économique du programme de vaccination. **Les auteurs de la modélisation ont indiqué qu'une couverture vaccinale de 66 % chez les enfants permettrait de stopper presque complètement la transmission de la grippe en Angleterre, avec moins de 10 cas symptomatiques signalés en un an.**

L'évaluation économique d'Hodgson *et al.* en 2017 (123), concernant le programme de vaccination contre la grippe saisonnière en Angleterre et au Pays de Galles, a montré que la vaccination des enfants âgés de 2 à 16 ans pourrait réduire la charge de la grippe par an (en termes d'incidence des cas) dans les populations âgées et à risque, davantage que la seule vaccination des personnes âgées et à risque, si la vaccination des personnes âgées et des populations à risque était menée à un rythme lent. Si la vaccination des enfants atteint une couverture vaccinale légèrement supérieure à 50 % en l'espace d'un mois, la réduction de l'incidence des infections grippales dans les populations âgées et à risque serait plus importante que si ces dernières étaient vaccinées sur une durée de temps plus longue, atteignant la couverture vaccinale ciblée au bout de 4 mois, en même temps qu'un retard de 3 mois dans le démarrage de leur campagne de vaccination. Une campagne de vaccination des

enfants avec un niveau de couverture vaccinale plus important et ayant une progression linéaire dans le temps, c'est-à-dire une couverture vaccinale de 75 % atteinte après 4 mois, serait plus performante qu'une campagne de vaccination lente pour les personnes âgées et les groupes à risque, en termes d'incidence de la grippe. **Les auteurs poursuivent en affirmant que la campagne de vaccination des personnes âgées et des populations à risque n'est peut-être pas nécessaire en Angleterre et au Pays de Galles si la campagne de vaccination des enfants peut être menée efficacement chaque année.**

Gerlier *et al.* en 2017 (124) ont utilisé un modèle de transmission dynamique pour estimer l'impact d'un vaccin tétravalent vivant atténué avec une efficacité vaccinale de 80 % contre l'infection par la grippe saisonnière en France. **La couverture vaccinale supposée dans le groupe d'âges de 2 à 17 ans était de 50 %, et le modèle a estimé une réduction totale de 12 923 970 cas de grippe sur 10 ans dans la seule population pédiatrique (réduction de 58,4 %), ainsi qu'une réduction de 17 264 757 cas de grippe sur 10 ans chez les adultes (réduction de 27,6 %). Le modèle a également estimé une réduction des cas symptomatiques de grippe de 8 646 142 (réduction de 58,4 %) dans la population pédiatrique et de 11 550 122 (réduction de 27,6 %) chez les adultes, au cours de ces dix années.**

En Thaïlande, Meeyai *et al.* en 2015 (125) ont estimé une réduction des infections grippales symptomatiques de 2 016 000 (réduction de 23,6 %) si 66 % des enfants âgés de 2 à 17 ans étaient vaccinés avec un vaccin vivant atténué trivalent ayant une efficacité de 90 % contre la grippe.

Au Japon, Tsuzuki *et al.* en 2020 (126) ont estimé l'impact d'un vaccin antigrippal tétravalent administré à 90 % des enfants âgés de 0 à 14 ans, avec une efficacité vaccinale de 45 % contre l'infection grippale. **L'administration du vaccin aux seuls adultes âgés de 50 ans et plus réduit la charge des cas de grippe de 693 206. Si les enfants âgés de moins de 15 ans étaient également vaccinés une réduction supplémentaire de 6 382 345 cas de grippe a été estimée.**

Deux analyses des Pays-Bas publiées par de Boer *et al.* en 2020 et 2021 (127, 128) ont estimé l'impact de la vaccination pédiatrique contre la grippe saisonnière au moyen de vaccins vivants atténués tétravalents. Dans la première analyse de 2020 (127), les auteurs ont supposé une couverture vaccinale de 50 % et une efficacité du vaccin de 50 % contre la grippe. **Le modèle a simulé la dynamique de la grippe saisonnière sur 20 ans. La vaccination des enfants âgés de 2 à 16 ans a permis de réduire de 18,0 % le nombre de cas symptomatiques de grippe.** L'analyse de 2021 (128) est une mise à jour de celle de 2020, et a pris en compte la vaccination des enfants âgés de 2 à 17 ans à l'aide d'un vaccin vivant atténué tétravalent ayant une efficacité de 48 % contre la grippe. Cette dernière analyse a modifié les paramètres du modèle pour la durée de l'immunité acquise par une infection antérieure ainsi que par la vaccination, en plus des probabilités de conséquences liées à la grippe. Cette fois, la charge de morbidité en termes de cas annuels a diminué de 57,1 %, mais le nombre important de modifications apportées aux paramètres du modèle par rapport à l'analyse précédente (127) rend difficile toute comparaison directe entre les deux analyses.

4.2.1.2. Impact sur les hospitalisations attribuables à la grippe²⁶

Molnar *et al.* en 2022 (117) ont fait état d'une réduction annuelle de 19,9 % des hospitalisations attribuables à la grippe en Allemagne (de 1 719 hospitalisations par an à 1 377). Scholz *et al.* en 2021 (118) ont estimé une réduction de 12,8 % des hospitalisations attribuables à la grippe (de

²⁶ Les publications rapportées dans ce chapitre ne différencient pas les hospitalisations liées à la grippe selon les populations (à risque ou non) et sont des résultats en termes de réduction du nombre d'hospitalisation dans la population totale.

42 550 à 37 120) si les enfants âgés de 2 à 9 ans étaient vaccinés, et une réduction de 18,8 % (à 34 540) si le groupe des 2 à 17 ans était vaccinés.

Damm *et al.* en 2015 (119) ont estimé une réduction des hospitalisations attribuables à la grippe de 406 297 à 239 178 sur 10 ans (réduction de 41,1 %), 58 % de la réduction se produisant chez les adultes par protection indirecte.

Baguelin *et al.* en 2013 (120) ont estimé en 2013 que la charge des hospitalisations attribuables à la grippe saisonnière en Angleterre passerait de 11 957 à 5 812 (réduction de 51,3 %) si les enfants âgés de 2 à 16 ans étaient vaccinés.

L'analyse multipays de Gibson *et al.* en 2016 (116) estime que la vaccination des enfants pourrait induire une réduction des hospitalisations attribuables à la grippe de 40,7 % en Angleterre et au Pays de Galles, de 46,0 % au Brésil, de 20,1 % à Taiwan et de 23,6 % en Espagne.

Gerlier *et al.* en 2017 (124) ont estimé pour la France des réductions des hospitalisations attribuables à la grippe de 64 503 (réduction de 56 %) chez les enfants et de 44 138 (8,6 %) chez les adultes sur 10 ans, en supposant une couverture vaccinale de 50 % chez les enfants avec une efficacité vaccinale de 80 % contre la grippe.

Les réductions estimées des hospitalisations attribuables à la grippe au Japon par Tsuzuki *et al.* en 2020 (126) étaient de 9 194 lorsque les enfants âgés de 0 à 14 ans étaient vaccinés.

Les analyses de de Boer *et al.* en 2020 et 2021 (127, 128) ont estimé des réductions des hospitalisations attribuables à la grippe de 16,7 % et 71,3 % respectivement.

Meeyai *et al.* en 2015 (125) ont estimé que la réduction annuelle des hospitalisations attribuables à la grippe en Thaïlande serait de 500 (réduction de 15,2 %).

4.2.1.3. Impact sur la mortalité attribuable à la grippe²⁷

En Allemagne, la modélisation de Molnar *et al.* en 2022 (117) prédit des réductions annuelles de 19,4 % de la mortalité attribuable à la grippe (de 448 décès par an à 361).

Scholz *et al.* en 2021 (118) ont estimé une réduction de 12,8 % de la mortalité attribuable à la grippe (de 2 062 à 1 867) si les enfants âgés de 2 à 9 ans étaient vaccinés, et une réduction de 16,9 % (à 1 714) si le groupe d'âges de 2 à 17 ans était vacciné.

Damm *et al.* en 2015 (119) ont estimé une réduction de la mortalité attribuable à la grippe de 13 960 à 8 902 sur 10 ans (réduction de 36,2 %), dont 84 % chez les adultes par protection indirecte.

Les analyses concernant la grippe saisonnière de Baguelin *et al.* en 2013 et 2015 (120, 121) ont rapporté des réductions de la mortalité attribuable à la grippe de 985 décès.

L'analyse multipays de Gibson *et al.* en 2016 (116) estime une réduction de la mortalité attribuable à la grippe de 16,7 % en Angleterre et au Pays de Galles, de 25,2 % au Brésil, de 6,3 % à Taiwan et de 11,1 % en Espagne.

Gerlier *et al.* en 2017 (124) ont estimé des réductions estimées de la mortalité attribuable à la grippe de 1 414 (réduction de 1 %) chez les enfants et de 4 714 (90 %) chez les adultes sur une période de 10 ans, toujours dans l'hypothèse d'une couverture vaccinale de 50 % chez les enfants avec une efficacité vaccinale de 80 % contre la grippe

²⁷ Les publications rapportées dans ce chapitre ne différencient pas les décès liés à la grippe selon les populations (à risque ou non) et sont des résultats en termes de réduction du nombre de décès dans la population totale.

Le modèle de Tsuzuki *et al.* en 2020 (126) a prédit 285 décès attribuables à la grippe de moins lorsque les enfants âgés de 0 à 14 ans étaient vaccinés.

Les analyses de de Boer *et al.* en 2020 et 2021 (127, 128) prédisent des réductions de la mortalité attribuable à la grippe de 9,8 % et 73,0 % respectivement.

Meeyai *et al.* en 2015 (125) ont estimé que la réduction annuelle de la mortalité attribuable à la grippe en Thaïlande était de 1 100 (réduction de 25,6 %).

4.2.1.4. L'impact d'une couverture vaccinale faible sur l'impact attendu

Les analyses prises en compte dans cette revue ont rapporté l'impact direct et indirect de la vaccination des enfants contre la grippe saisonnière en utilisant différents niveaux de couverture vaccinale allant de 10 % à 100 % (Tableau 34, Annexe 7).

La couverture vaccinale la plus faible utilisée dans la modélisation a été rapportée dans l'analyse de Sandmann *et al.*, publiée en 2022 (115). Les auteurs ont estimé l'impact de la vaccination des enfants avec une couverture vaccinale de 10 %, 25 %, 50 % et 75 %. Au niveau le plus bas de couverture vaccinale qui a été modélisé en France, la vaccination des enfants à l'aide d'un vaccin trivalent ou tétravalent réduirait le nombre d'infections grippales dans la population âgée dans les mêmes proportions que le ferait un programme de vaccination des personnes âgées aux niveaux de vaccination actuels (49,4 % en utilisant les données de couverture vaccinale de 2010 à 2018) avec un vaccin tétravalent. C'est-à-dire, un programme de vaccination des enfants avec une couverture vaccinale de 10 % réduit le nombre d'infections chez les personnes âgées d'environ 10 %, que ce soit avec un vaccin trivalent ou tétravalent, ce qui équivaut à vacciner 49,4 % de la population âgée avec un vaccin tétravalent. L'impact estimé sur les infections dans la population âgée augmentait avec la couverture vaccinale chez les enfants.

Le niveau de couverture de 10 % n'est pas nécessairement la couverture vaccinale la plus faible qui permettrait d'obtenir un impact mesurable sur la charge de la grippe saisonnière, mais c'est la couverture vaccinale la plus faible qui a été examinée dans les analyses considérées dans cette revue.

Les études de modélisation épidémiologiques publiées entre 2013 et 2022 ont comparé l'impact attendu de la vaccination des enfants et des personnes âgées ou à risque à celui de la vaccination des seules personnes âgées ou à risque. En fonction des hypothèses retenues dans ces modèles, en particulier en termes d'efficacité des vaccins contre l'infection (de 40 % à 100 % selon les études et les scénarios), des catégories d'âges ciblées par la vaccination (6 mois à 17 ans, 2 à 16 ans, 2 à 9 ans), et du taux de couverture vaccinale (de 10 % à 100 %), les impacts attendus diffèrent d'une étude à l'autre.

Les modélisations européennes (France, Allemagne, Pays-Bas) ont supposé une couverture vaccinale comprise entre 40 % et 50 % et une efficacité des vaccins tétravalents comprise entre 50 % et 80 %, et ont estimé dans la population pédiatrique et adulte, une diminution des cas de grippe comprise en 18 % et 58 %, des cas d'hospitalisation liée à la grippe comprise entre 17 % et 71 %, une diminution des décès liés à la grippe comprise entre 1 % et 90 %.

Toutes les modélisations convergent cependant vers un impact positif de la vaccination des enfants sans comorbidité sur le fardeau de la grippe saisonnière dans l'ensemble de la population en ce qui concerne le nombre d'infections grippales, le nombre d'hospitalisations et de décès attribuables à la grippe.

La couverture vaccinale la plus faible chez les enfants qui a été prise en compte était de 10 %, ce qui, selon les estimations, réduirait de 10 % le nombre d'infections grippales chez les personnes âgées, que l'on utilise un vaccin trivalent ou quadrivalent, et cette réduction est

équivalente à l'impact direct attendu de la vaccination de 49,4 % de la population âgée avec un vaccin quadrivalent.

4.3. Revues de la littérature des études d'impact observé

En 2012, le *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) a recommandé que le programme national de vaccination au Royaume-Uni soit étendu pour inclure la vaccination contre la grippe saisonnière aux enfants en bonne santé âgés de 2 ans à moins de 17 ans (65). **Le lancement du programme avec le vaccin vivant atténué trivalent a débuté lors de la saison grippale 2013-2014, puis a été poursuivi avec le vaccin tétravalent après son approbation par l'EMA en 2013.** En raison de son importance, ce programme a été échelonné en plusieurs phases sur plusieurs années, faisant intervenir les médecins généralistes (pour les enfants âgés de 2 et 3 ans) et la vaccination dans les écoles (pour les enfants âgés de 4 à 11 ans). Sur les 5 saisons grippales ayant précédé la saison 2018-2019, des millions de jeunes enfants ont reçu un vaccin vivant atténué. Pendant la saison 2018-2019, on estime que 2 461 563 enfants d'âge scolaire ont reçu au moins 1 dose de vaccin grippal en Angleterre, sur une population cible estimée à 4 051 698 (soit 61 %).

La revue de la littérature publiée par Kassianos *et al.* en 2020 (129) a évalué les six premières saisons grippales (de 2013-2014 à 2018-2019) de la mise en œuvre du programme national de vaccination contre la grippe saisonnière et son impact clinique. La couverture vaccinale de ce programme a été très bonne allant de 30,0 % pour la saison 2013-2014 à 80,5 % pour la saison 2018-2019. **Depuis son introduction, le programme de vaccination eu un impact positif sur les conséquences de la grippe dans les différentes catégories d'âge et dans la population.** En Angleterre, ces effets ont d'abord été déterminés en comparant des sites pilotes avec des sites non-pilotes. Lors de la saison 2014-2015, les effets de la vaccination ont été observés sur les enfants vaccinés mais également sur les autres groupes d'âge (protection indirecte) :

- **protection directe des enfants âgés de 5 à 10 ans** : la vaccination des enfants des écoles primaires était associée à une diminution des consultations chez les médecins généralistes pour syndrome grippal (RRR = 94 %, $p = 0,018$), des consultations aux urgences pour symptomatologie respiratoire (RRR = 74 %, $p = 0,012$) et des hospitalisations pour grippe confirmée (RRR = 93 %, $p = 0,012$) chez les enfants d'âge scolaire de primaire dans les sites pilotes par rapport aux sites non-pilotes ;
- **protection directe des enfants âgés de moins de 5 ans** : la vaccination des enfants des écoles primaires était également associée à une diminution des consultations chez les médecins généralistes pour syndrome grippal (OR : 0,14 (IC₉₅ % : 0,02 -1,18) et de la positivité des prélèvements respiratoires chez les enfants d'âge âgés de moins de 5 ans dans les sites pilotes (OR : 0,97 (IC₉₅ % : 0,16 -5,71) par rapport aux sites non-pilotes ;
- **protection indirecte des personnes âgées de plus de 17 ans** : la vaccination des enfants des écoles primaires était associée à une protection indirecte significative d'une population plus large, avec des réductions des indicateurs ajustés par regroupement des sites de soins primaires pour les syndromes grippaux (RRR : 63 % ; $p = 0,029$), une réduction significative des consultations chez le médecin généraliste pour syndrome grippal (RRR : 59 % ; $p = 0,018$) et des positivités des prélèvements respiratoires (RRR : 48 % ; $p = 0,008$) chez les individus âgés de plus de 17 ans dans les sites pilotes par rapport aux sites non-pilotes ;
- **protection indirecte des personnes âgées de plus de 50 à 70 ans** : le réseau des médecins généralistes a noté que les taux de consultations pour syndrome grippal chez les personnes âgées de 50 à 70 ans étaient plus faibles dans les sites pilotes qui avaient vaccinés les enfants des écoles primaires (âgés de 4 à 11 ans) et des écoles secondaires (âgés de 11 à 13 ans) par

rapport aux sites non-pilotes (taux de consultation respectifs de 3,4 pour 100 000 vs 17,4 pour 100 000). Des résultats similaires ont également été observés pour la positivité des prélèvements respiratoires (7,7 % de positivité vs 29,5 %).

Sinnathamby *et al.* 2022 (104) ont actualisé les données de Kassianos *et al.* de 2020 (129) et ont évalué l'impact global et indirect de la vaccination contre la grippe saisonnière des enfants d'âge scolaire de primaire sur la population en Angleterre, en évaluant les niveaux de couverture vaccinale et en comparant l'incidence cumulée de la maladie à travers divers schémas de surveillance, dans les groupes d'âge ciblés et non ciblés dans des sites pilotes et non-pilotes pendant la saison 2016-2017. Étant donné que la couverture vaccinale est devenue de plus en plus proche entre les sites pilotes et non pilotes au fur et à mesure du temps, l'impact de la vaccination contre la grippe saisonnière devient de plus en plus difficile à montrer.

- La couverture vaccinale était de 44,4% chez les enfants âgés de 2 à 4 ans dans les sites pilotes, et de 37,6 % dans les sites non-pilotes. La couverture vaccinale était de 60,3 % chez les enfants âgés de 5 à 11 ans : 62 % dans les écoles primaires des sites pilotes chez les enfants âgés de 5 à 8 ans, et 54,9 % dans les sites non-pilotes.
- Des réductions indirectes significatives ont été observées dans les groupes plus âgés, notamment en ce qui concerne les soins primaires : Odds ratio (OR) du risque de consultation en médecine de ville zone pilote vs non-pilote par catégories d'âges : < 5 ans (OR : 0,36 [IC₉₅ % : 0,05-2,49]) ; 5-10 ans (OR : 0,00 [IC₉₅ % : 0,00-0,52] p = 0,001) ; 11-16 ans (OR : 0,31 [IC₉₅ % : 0,09-1,08]) ; 17-64 ans (OR : 0,40 [IC₉₅ % : 0,20-0,78] p = 0,007) ; ≥ 65 ans (OR : 0,31 [IC₉₅ % : 0,12-0,81] p = 0,017).
- Des réductions non significatives ont été observées parmi les enfants en âge d'aller à l'école primaire en ce qui concerne les consultations de soins primaires et la positivité des écouvillons, les hospitalisations confirmées en laboratoire et les consultations aux urgences.
- Un excès de mortalité était observé dans les sites pilotes comparé aux sites non-pilotes, ce qui pouvait être expliqué par des différences dans les niveaux de santé et les profils socio-démographiques des populations de ces zones.

Hardelid *et al.* en 2018 (130) **ont évalué l'impact du programme national de vaccination sur les taux d'admissions, liées à la grippe, en unité de soins intensifs pédiatriques et n'a pas trouvé de différence significative dans les admissions chez les enfants âgés de 5 à 15 ans entre 2013 et 2017 en Angleterre.** En parallèle, une augmentation significative des admissions en unité de soins intensifs pédiatriques des enfants âgés de moins de 5 ans était rapportée pendant les hivers suivant l'introduction du programme national de vaccination par rapport aux hivers 2010-2011 et 2012-2013, notamment chez les enfants âgés de moins de 2 ans, non éligibles pour le programme de vaccination. Selon Kassianos *et al.* (129), l'étude de Hardelid *et al.* de 2018 a des limites qui restreignent la force de ses conclusions.

L'étude publiée par Gallagher *et al.* (131) en 2018 rapporte, qu'en Irlande du Nord, **des réductions significatives ont été observées en ce qui concerne les appels des médecins généralistes pendant les heures de consultations (RR : 0,38 [IC₉₅ % : 0,19-0,75] p = 0,006) et en dehors de ces heures (RR : 0,39 [IC₉₅ % : 0,19-0,83] p = 0,014) pour les enfants âgés de moins de 14 ans (pour les saisons de vaccination antigrippale de 2014-2015 à 2016-2017) par rapport aux saisons avant la mise en place du programme national de vaccination (2010-2011 à 2012-2013).**

L'étude de Blyth *et al.* en 2020 (132) a évalué en Australie le profil d'enfants hospitalisés en 2018 pour une grippe saisonnière dans la première année d'une vaccination contre la grippe saisonnière prise en charge chez les enfants âgés de 6 à 59 mois. Les données épidémiologiques, entre avril et octobre 2018, sur les hospitalisations des enfants avec une grippe confirmée au laboratoire, sont issues des

sites sentinelles australiens. Les éléments prédictifs de grippe grave, la couverture vaccinale et l'efficacité du vaccin tétravalent inactivé ont été évalués.

- La politique de mise en place de programmes de vaccinations préscolaires financés en 2018 a eu un impact positif sur la couverture vaccinale dans tous les États et Territoires concernés sauf en *Western Australia* : la couverture vaccinale nationale des enfants âgés de 6 à 59 mois a augmenté de 20 points de pourcentage : passant de 14,8 % [IC₉₅ % : 11,7-18,5] en 2017 à 34,3 % [IC₉₅ % : 28,3-40,2] en 2018. L'augmentation de la couverture vaccinale globale a été confirmée en évaluant les données du registre national de vaccination.
- 458 enfants ont été admis dans 12 hôpitaux avec une grippe confirmée par PCR. Parmi eux, 145 (31,7 %) étaient âgés de moins de 2 ans et 186 (40,6 %) avaient des comorbidités. La majorité des enfants australiens qui sont hospitalisés pour grippe sont âgés de moins de 5 ans (60 %) et n'ont pas de comorbidités (59,4 %).
- La couverture vaccinale globale pour tous les enfants âgés de 6 mois à 17 ans était basse : 12,0 % [IC₉₅ % : 8,7-15,2] parmi les 376 cas de grippe ; 36,0 % [IC₉₅ % : 30,6-41,4] parmi les 303 enfants testés négatifs dont le statut vaccinal était connu ; 6,4 % [IC₉₅ % : 3,9-8,9] parmi les 109 cas de grippe ; 26,5 % [IC₉₅ % : 21,5-31,4] parmi les enfants testés négatifs.
- Chez les enfants âgés de 6 à 59 mois testés négatifs, la couverture vaccinale globale était de 34,3 % [IC₉₅ % : 28,3-40,3]. Environ la moitié des enfants testés négatifs avec des comorbidités était vaccinés (50,7 % [IC₉₅ % : 42,7-58,7]), taux significativement plus élevé que chez les enfants sans facteur de risque (21,6 % [IC₉₅ % : 15,1-28,1] ; $p < 0,001$).
- À la différence de 2017, où une faible efficacité vaccinale était observée chez les enfants (30 % [IC₉₅ % : 3 %-50 %]) et les adultes hospitalisés (23% [IC₉₅ % : 7 %-36%]), une estimation d'efficacité vaccinale élevée était observée en 2018 (78,8 % [IC₉₅ % : 66,9 %-86,4%]). La même efficacité vaccinale était observée dans tous les groupes d'âge et chez ceux ayant des comorbidités.

Les études observationnelles d'impact identifiées concernent l'Angleterre, l'Irlande du Nord et l'Australie. En Angleterre les taux observés de consultations en médecine de ville, de consultations aux urgences et d'hospitalisations liées à la grippe ont été comparés entre les régions pilotes dans lesquelles une vaccination des enfants sans comorbidité a été réalisée et des régions non-pilotes sans programme de vaccination des enfants sans comorbidité. Les données rapportées sont en faveur d'un impact positif de la vaccination des enfants sans comorbidité que ce soit dans la population pédiatrique ou dans la population des adultes jeunes et des adultes de plus de 50 ans. Cependant une augmentation des admissions en soins intensifs des enfants âgés de moins de 5 ans a été observée dans les années qui ont suivi la vaccination des enfants sans comorbidité qui peut être expliqué, selon les auteurs, par un faible taux d'admission dans les années précédentes (2010-2011 et 2012-2013).

En Irlande du Nord la sollicitation, pour une grippe ou un syndrome grippal, des médecins de ville pour les enfants est réduite dans les années qui suivent la mise en place d'un programme de vaccination des enfants sans comorbidité.

En Australie, la couverture vaccinale a été évaluée en fonction de l'âge des enfants et de la présence ou non de comorbidité dans cette population pédiatrique. En parallèle à l'augmentation du taux de couverture vaccinale, une augmentation de l'efficacité vaccinale était observée (l'utilisation du vaccin tétravalent ayant été significativement plus importante dans l'année de l'étude), sans différence d'efficacité selon les groupes d'âges et la présence ou absence de comorbidité.

L'analyse de la mise en œuvre du programme de vaccination contre la grippe saisonnière des enfants au Royaume-Uni avec un vaccin vivant atténué montre que de tels programmes sont réalisables et permettent d'obtenir une bonne couverture vaccinale. Ce programme a eu un impact positif sur les conséquences liées à la grippe, à la fois en procurant une protection directe des enfants vaccinés et une protection indirecte d'une plus large population.

4.4. Données médico-économiques

Pour comprendre l'impact potentiel d'un programme de vaccination universelle contre la grippe saisonnière chez les enfants d'un point de vue médico-économique, une revue systématique de la littérature a été réalisée.

La revue a porté sur toutes les évaluations économiques des programmes de vaccination contre la grippe chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans sans comorbidités, comparativement au *statu quo*²⁸. Pour être prises en compte dans cette revue, les évaluations économiques devaient comparer les coûts et les bénéfices de la vaccination des enfants par rapport à une absence de vaccination contre la grippe dans cette population, plutôt que de comparer les coûts et les bénéfices de différents vaccins contre la grippe pour cette population. Les résultats des évaluations économiques devaient être présentés en termes d'années de vie gagnées, d'années de vie gagnées ajustées en fonction de la qualité (QALY), ou en tant que différence de coûts ou de dépenses.

La HAS a réalisé une revue de la littérature afin d'identifier toutes les évaluations économiques des programmes de vaccination des enfants contre la grippe ayant une pertinence pour la situation française. Une recherche documentaire a été effectuée du 1er janvier 2012 au 1er juin 2022 dans les bases de données Embase et Medline, publiées en anglais ou en français. L'objectif était de trouver la revue systématique publiée sur le sujet qui était de la meilleure qualité et la plus pertinente pour la situation française, ainsi que les évaluations économiques individuelles qui n'ont pas été prises en compte par cette revue. Pour pouvoir être incluses dans la revue systématique, les évaluations économiques doivent avoir estimé les ratios coût-bénéfice, coût-efficacité ou coût-utilité des vaccins contre la grippe saisonnière chez les enfants. Les évaluations économiques qui prenaient en compte les vaccins monovalents contre la souche de grippe pandémique A\H1N1pdm09 ont été exclus, car les vaccins monovalents utilisés pour atténuer l'impact de la pandémie de 2009 ne sont plus disponibles, et les vaccins contre la grippe saisonnière existants contiennent trois des quatre souches de grippe, dont une est toujours dérivée de la souche A\H1N1pdm09, désormais endémique.

²⁸ Les programmes de vaccination contre la grippe saisonnière des différents pays ont des populations cibles différentes. En France, en l'absence de recommandation pour la vaccination de tous les enfants sans comorbidité, la vaccination est recommandée pour les groupes de population suivants (Annexe 1) :

- aux femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse ;
- à toute personne âgée de plus de 6 mois si elle présente l'une des maladies listées sur le site <https://vaccination-info-service.fr/> ;
- à l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois qui présentent des facteurs de risque de grippe grave : prématurés, enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée (ALD) ;
- aux personnes en situation d'obésité avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m² ;
- aux personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ou dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- à l'entourage des personnes immunodéprimées ;
- aux professionnels de santé et aux professionnels en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère ;
- au personnel navigant des bateaux de croisière et des avions, ainsi qu'au personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs ;
- aux professionnels exposés aux virus influenza porcins et aviaires.

Dans d'autres pays, cette liste de populations éligibles à la vaccination peut varier, ce qui signifie que les comparaisons directes entre les évaluations économiques menées dans différents pays sont assez difficiles. Néanmoins, la logique consistant à comparer les coûts et les avantages de la vaccination des enfants sans comorbidité, parallèlement au *statu quo*, au *statu quo* seul dans chaque pays, est suivie dans toutes les évaluations économiques incluses dans cette revue.

4.4.1. La revue systématique de la littérature effectuée par Boccalini *et al.* publiée en 2021

4.4.1.1. Le choix de la revue

La recherche documentaire effectuée a permis d'identifier six revues systématiques de la littérature sur les évaluations économiques des programmes universels de vaccination pédiatrique contre la grippe (133, 134, 135-138). La qualité méthodologique des 6 revues systématiques a été évaluée par la grille Amstar 2. Chacune des six revues systématiques a obtenu un score faible, toutes les revues ayant été déterminées comme étant d'une qualité méthodologiquement faible en raison d'un manque de protocoles publiés pour chaque revue et d'un manque de prise en compte des biais dans chaque publication considérée dans ces revues. **La revue systématique la plus pertinente par rapport à la situation française actuelle était celle de Boccalini *et al.*, même si elle n'a pas obtenu le score AMSTAR le plus élevé lors de l'analyse critique (133).**

4.4.1.2. La méthodologie de la revue

La revue de Boccalini *et al.* en 2021 (133) a examiné le rapport coût/efficacité et le coût-utilité des programmes universels de vaccination pédiatrique contre la grippe en Europe en résumant la littérature publiée entre janvier 2010 et octobre 2020. La revue a pris en compte tous les articles originaux sur le sujet écrits en anglais, à l'exclusion des éditoriaux, des commentaires et des comptes-rendus des congrès. Les études ont été trouvées dans les bases de données PubMed, Embase et Scopus. Les auteurs de l'examen systématique ont inclus huit évaluations économiques au total : cinq du Royaume-Uni (64, 121, 139-141), une d'Allemagne (119), une de France (124) et une des Pays-Bas (127).

4.4.1.3. Les résultats de la revue et leur pertinence pour la situation française actuelle

Les résumés des analyses incluses dans la revue systématique de Boccalini *et al.* (133) sont présentés dans le Tableau 36 en annexe.

Trois des évaluations économiques considérées dans la revue de la littérature n'étaient pas pertinentes pour l'objectif de l'évaluation de la recommandation vaccinale. En effet, les publications de Thorrington *et al.* en 2017 (141), Nagy *et al.* en 2016 (139) et Thommes *et al.* en 2015 (140) n'ont pas comparé la vaccination de tous les enfants contre la grippe saisonnière au *statu quo*, mais ont plutôt considéré le ratio coût/utilité différentiel des vaccins grippaux tétravalents pour un programme de vaccination pédiatrique universel par rapport aux vaccins grippaux trivalents pour la même population.

Quatre des cinq études étaient des analyses coût-utilité qui présentaient le rapport coût/bénéfice des programmes de vaccination en termes de coûts par QALY gagné (64, 119, 121, 127) et une étude était une analyse coût-efficacité qui présentait les résultats en termes de coût par année de vie gagnée, sans tenir compte de la qualité de cette vie (124). Les cinq publications ont utilisé un modèle dynamique pour évaluer l'impact de la vaccination pédiatrique universelle sur l'épidémiologie de la grippe dans chaque pays, en termes d'impact direct et indirect.

➔ Différences méthodologiques entre les études

L'horizon temporel des évaluations économiques est variable, une étude a utilisé un horizon temporel d'un an (bien que la perte de QALYs due à la mortalité ait été estimée sur toute une vie) (121), deux études ont utilisé un horizon temporel de 10 ans (119, 124), une a utilisé un horizon temporel de 20 ans (127) et une a utilisé un horizon temporel de 200 ans (64). Dans la plupart des cas, tous les coûts et bénéfices ont été estimés sur la durée de l'horizon temporel, à l'exception de la perte de QALYs due à la mortalité, qui a été estimée en général selon l'âge du décès et la durée de vie.

La population d'enfants vaccinés dans la modélisation comprenait des enfants âgés de deux à 16, 17 ou 18 ans. Deux études présentent une évaluation économique d'un programme de vaccination pour les enfants âgés de 2 à 16 ans (121, 127), deux études ont réalisé la même évaluation pour les enfants âgés de 2 à 17 ans (119, 124) et une étude a réalisé l'évaluation pour les enfants âgés de 2 à 18 ans (64).

Les vaccins considérés dans chaque évaluation étaient similaires, bien que toutes les études n'aient pas précisé la valence de chaque vaccin. Pitman *et al.* en 2013 (64) ont examiné le rapport coût/utilité des vaccins vivants atténués ou trivalents inactivés, mais n'ont pas précisé la valence du vaccin vivant atténué. Damm *et al.* en 2015 (119) ont considéré le vaccin vivant, mais c'était très probablement un vaccin trivalent. Baguelin *et al.* en 2015 (121) ont considéré le vaccin vivant atténué trivalent, tandis que Gerlier *et al.* en 2017 (124) et de Boer *et al.* en 2020 (127) ont considéré le vaccin vivant atténué tétravalent. Les cinq études ont comparé le coût-utilité ou le coût-efficacité de l'ajout d'un programme universel de vaccination pédiatrique contre la grippe saisonnière par rapport au *statu quo*, c'est-à-dire uniquement la vaccination des personnes âgées et des personnes de tous âges à risque.

Quatre études ont actualisé les coûts et les bénéfices au même taux (un taux de 3,5 % a été utilisé dans deux études (64, 121), 3 % dans une étude (119) et 4 % dans une étude (124) et une étude a utilisé des taux d'actualisation différents (4 % pour les coûts ; 1,5 % pour les bénéfices) (127).

Trois études ont précisé le seuil de coût-efficacité utilisé pour déterminer si les programmes de vaccination étaient coût-efficace (deux études ont utilisé 20 000 £ par QALY (64, 121) et une étude a utilisé 20 000 € par QALY (127)), tandis que les deux autres études n'ont pas fait référence à un seuil de coût-efficacité (119, 124). Trois études ont considéré le rapport coût/efficacité dans la perspective du système national de santé ou du payeur public (64, 121, 124), une étude a utilisé la perspective sociétale (127) et une autre a utilisé les deux perspectives (119).

La couverture vaccinale supposée dans chaque étude était similaire, puisque trois études ont supposé une couverture vaccinale de 50 % (64, 119, 127), une étude a évalué l'impact de la couverture vaccinale jusqu'à 50 % (124), et la dernière étude a évalué la couverture vaccinale à quatre valeurs distinctes : 15 %, 30 %, 50 % et 75 % (121).

Les hypothèses relatives à l'efficacité du vaccin varient. Bien que toutes les études aient utilisé une efficacité vaccinale estimée en termes de prévention de la grippe, plutôt que contre d'autres critères d'impact clinique, l'efficacité vaccinale variait de 40 % (valeur utilisée par Baguelin *et al.* en 2015 (121) pour les saisons grippales où les vaccins disponibles ne correspondent pas entièrement aux souches virales en circulation) à 80 % (utilisée par Damm *et al.* en 2015 (119), Gerlier *et al.* en 2017 (124), et Pitman *et al.* en 2013 (64) pour le vaccin vivant atténué).

Le coût supposé du vaccin par dose variait d'une étude à l'autre, allant de 14,95 € (y compris les frais du professionnel de la santé pour l'administration du vaccin ainsi que d'autres frais administratifs²⁹) pour de Boer *et al.* en 2020 (127) à 30,37 € par dose plus 23 € de frais administratifs pour Gerlier *et al.* en 2017 (124).

Enfin, le niveau de détail concernant la circulation des souches de grippe varie également dans la modélisation. Deux études ont considéré les souches de grippe A et B séparément (64, 119), une étude a considéré séparément les souches circulantes de grippe A/H1N1, A/H3N2 (121), et deux ont

²⁹ La définition des coûts économiques dus à la vaccination varie d'une évaluation économique à l'autre, certaines prenant en compte un champ plus large de coûts que d'autres, ainsi que différents niveaux de granularité dans la manière dont ces coûts sont énumérés dans chaque évaluation. Les coûts économiques liés à la vaccination comprennent le coût par dose de vaccin, plus certains coûts administratifs supplémentaires tels que les frais d'emploi du personnel d'une clinique pour administrer ces doses, peut-être en plus d'autres coûts administratifs de la clinique, des coûts de livraison, etc.

considéré séparément la circulation des souches de grippe A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria et B/Yamagata (124, 127).

L'utilisation d'un horizon temporel plus long augmenterait les bénéfices attendus du programme de vaccination, sans augmenter les coûts potentiels de la même manière, car le coût de la vaccination est supporté au début du programme de vaccination, alors que les bénéfices réalisés par les QALYs économisés sont perçus pendant toute la durée de l'horizon temporel. En fait, en augmentant l'horizon temporel et en envisageant ensuite une vaccination périodique, ce déséquilibre est partiellement pallié. Les évaluations économiques qui ont pris en compte l'ensemble des coûts et des bénéfices pour une saison grippale mais qui ont ensuite évalué l'impact de la qualité de vie pour toute la durée de la vie peuvent avoir déséquilibré la comparaison entre les coûts et les bénéfices des programmes de vaccination. La différence de taux d'actualisation des coûts et des avantages entre les études aura eu un impact moindre que le choix de l'horizon temporel.

Les hypothèses sur la couverture vaccinale obtenues lors de la mise à disposition de la vaccination contre la grippe saisonnière à tous les nourrissons auraient un impact substantiel sur les bénéfices globaux pour la société par la protection indirecte des individus non vaccinés de tout âge. Il est difficile de dire à quel niveau de couverture vaccinale les effets de l'immunité de groupe seraient optimaux, étant donné les différences structurelles de chaque modèle de transmission et les hypothèses utilisées pour la dynamique de la population, l'immunité antérieure existante dans chaque groupe d'âge, etc. Cependant, une plus grande couverture vaccinale augmenterait l'impact de l'immunité de groupe. Par conséquent, la comparaison directe des résultats de chaque évaluation économique doit être effectuée avec prudence et doit tenir compte des hypothèses sous-jacentes de chaque modèle de transmission ainsi que de la couverture vaccinale supposée.

De la même manière, les hypothèses concernant l'efficacité des vaccins contre les différentes souches de grippe en circulation auraient eu un impact considérable sur les résultats de chaque évaluation économique, car les vaccins plus efficaces apporteraient des bénéfices plus importants (à la fois directement et indirectement) et seraient donc plus susceptibles d'avoir des RDCR plus faibles. Certaines études, comme Damm *et al.* en 2015 (119), ont supposé une estimation ponctuelle de 80 % d'efficacité vaccinale contre les souches A et B de la grippe saisonnière pour le vaccin vivant atténué, tandis que des études comme Baguelin *et al.* en 2015 (121) ont supposé que l'efficacité vaccinale pouvait atteindre un niveau aussi bas que 40 % si les souches utilisées dans le vaccin ne correspondaient pas aux souches circulantes des données épidémiologiques utilisées dans le modèle.

4.4.1.4. Résultats de la revue systématique de Boccalini *et al.* de 2021

Toutes les études ont considéré que la vaccination des enfants contre la grippe saisonnière était soit coût-efficace (pour les études qui ont utilisé un seuil de coût-efficacité), soit d'un faible ratio différentiel coût/résultat (RDCR) (pour les études qui n'ont pas utilisé de seuil de coût-efficacité).

- Baguelin *et al.* en 2015 (121) ont signalé un RDCR de 1 949 £ par QALY du point de vue du système national de santé en Angleterre et au Pays de Galles (enfants âgés de 2 à 16 ans), qui diminuait encore à 1 745 £ par QALY si la vaccination était ciblée sur les enfants âgés de 5 à 16 ans.
- Damm *et al.* en 2015 (119) ont rapporté un RDCR de 2 265 € par QALY du point de vue de la sécurité sociale, et une stratégie de vaccination dominante si la perspective sociétale était utilisée.
- de Boer *et al.* en 2020 (127) ont indiqué un RDCR de 3 944 € par QALY du point de vue sociétal.

- Gerlier *et al.* en 2017 (124), seule analyse qui n'a pas pris en compte les gains en qualité de vie, a rapporté un RDCR de 18 001 € par année de vie gagnée du point de vue du payeur public, et de 1 596 € par année de vie gagnée si l'analyse a considéré la perspective sociétale. Un examen détaillé de cette analyse et de ses résultats est présenté au chapitre 4.4.3.
- Enfin, Pitman *et al.* en 2013 (64) ont rapporté un RDCR de 298 £ par QALY pour le vaccin trivalent vivant atténué du point de vue du système national de santé, et a également rapporté que la vaccination des enfants âgés de 2 à 18 ans serait toujours optimale si seule la protection directe conférée par la vaccination est considérée (RDCR 9 995 £ par QALY, qui a dominé les programmes de vaccination alternatifs utilisant le vaccin trivalent inactivé, ainsi que les programmes de vaccination ciblant uniquement les jeunes enfants âgés de 2 à 4 ans ou de 2 à 10 ans). Cependant, ce résultat, limité uniquement au rapport coût-efficacité de la protection directe des enfants, contraste avec les résultats de de Boer *et al.* en 2020 (127) qui ont rapporté un RDCR de 57 054 € par QALY pour cette évaluation de l'impact direct.

Les auteurs ont fait valoir que l'inclusion de l'impact indirect de l'immunité de groupe sur l'épidémiologie de la grippe saisonnière dans la population devrait être prise en compte dans les évaluations économiques des programmes de vaccination pédiatrique contre cette maladie. Toutes les études prises en compte dans l'examen de Boccalini *et al.* en 2021 (133) ont utilisé des modèles de transmission dynamiques qui incluaient implicitement l'impact indirect de la vaccination pédiatrique sur les autres membres de la population, et toutes les études ont conclu que le programme de vaccination pouvait être coût-efficace ou avoir un faible RDCR (Annexe 8, Tableau 36).

L'étude de Boccalini *et al.* en 2021 (133) conclut que la protection indirecte découlant de la vaccination des enfants contre la grippe saisonnière doit être prise en compte dans les évaluations économiques de ce programme de vaccination, mentionnant l'étude de Reichert *et al.* en 2001 (67) concernant l'augmentation de l'incidence de la pneumonie et de la grippe suite à la suppression de l'obligation du programme annuel de vaccination pédiatrique contre la grippe saisonnière en 1994. Par conséquent, Boccalini *et al.* en 2021 (133) ont souligné l'importance de l'utilisation de modèles de transmission dynamiques pour saisir tous les avantages potentiels de la vaccination pédiatrique contre la grippe saisonnière.

Les auteurs ont souligné que les vaccins vivants atténués, en particulier sous la forme tétravalente, étaient considérés comme coût-efficace dans les évaluations économiques européens incluses dans leur étude, par rapport à l'absence de vaccination pédiatrique contre la grippe saisonnière. Les auteurs recommandent aux autorités sanitaires européens de tenir compte de ces données dans leur mise en œuvre de la vaccination contre la grippe saisonnière dans leurs calendriers de vaccination. Les variations dans les méthodes utilisées par les auteurs de chaque évaluation économique n'ont pas changé le fait que la vaccination des enfants contre la grippe saisonnière devrait réduire considérablement la charge de la grippe dans chaque pays. Les différentes méthodologies, notamment l'impact des hypothèses critiques pour la modélisation mathématique et les évaluations économiques, n'ont pas modifié les conclusions générales unanimes.

4.4.2. La revue systématique de la littérature effectuée par la HAS

La revue de la littérature économique réalisée par la HAS a permis de trouver 11 évaluations économiques de la vaccination des enfants contre la grippe saisonnière qui n'étaient pas incluses dans la revue systématique de Boccalini *et al.* en 2021 (133). Les évaluations économiques ont été publiées entre 2012 et 2022, et elles ont évalué l'impact de la vaccination des enfants contre la grippe saisonnière dans plusieurs pays différents en utilisant diverses techniques (Annexe 9, Tableau 37).

4.4.2.1. Différences méthodologiques

→ Différences dans la structure des modèles

Les 11 évaluations économiques (115-118, 122, 123, 125, 126, 128, 142, 143) ont utilisé un modèle dynamique compartimental, stochastique ou déterministe, basé sur la structure susceptible-exposé-infectieux-éliminé (SEIR)³⁰. Par rapport aux 10 autres évaluations qui modélisaient au niveau de la population, le modèle de Molnar *et al.* en 2022 (117), de type SEIR, était un modèle fondé sur l'individu (c'est-à-dire que chaque individu de la population modélisée était suivi à chaque étape temporelle).

→ Différences dans les paramètres épidémiologiques et vaccinaux

Le vaccin pris en compte dans chaque évaluation économique différait d'une évaluation à l'autre. Six évaluations n'ont pas précisé la valence du vaccin (c'est-à-dire, trivalent ou tétravalent). Les détails de chaque évaluation économique et les vaccins considérés sont présentés dans le Tableau 23.

Tableau 23. Détails des vaccins pris en compte pour chaque évaluation économique qui n'a pas été abordée dans la revue systématique de Boccalini *et al.*, 2021 (133)

1er auteur, année de publication (réf.)	Pays	Type du vaccin	Valence du vaccin	Souches de grippe considérées
Molnar, 2022 (117)	Allemagne	Aucun détail	Tétravalent	A/H1N1 A/H3N2 B/Victoria B/Yamagata
Scholz, 2021 (118)	Allemagne	Aucun détail	Tétravalent	Non précisé (la grippe saisonnière)
de Boer, 2021 (128)	Pays-Bas	Vivant atténué	Tétravalent	A/H1N1 A/H3N2 B/Victoria B/Yamagata
Tsuzuki, 2020 (126)	Japon	Aucun détail	Tétravalent	A/H1N1 A/H3N2 B/Victoria B/Yamagata
Hill, 2020 (143)	Angleterre	Aucun détail	Tétravalent et trivalent	A/H1N1 A/H3N2 B/Victoria B/Yamagata
Sandmann, 2022 (115)	Angleterre, Écosse, Espagne, France, Irlande, Pays-Bas, Portugal, Navarre (région d'Espagne)	Aucun détail	Tétravalent et trivalent	A/H1N1 A/H3N2 Souche B
Meeyai, 2015 (125)	Thaïlande	Vivant atténué et vaccin inactivé	Trivalent	A/H1N1 A/H3N2 Souche B

³⁰ Le dernier compartiment d'un modèle compartimental peut se référer à des individus qui se sont rétablis de l'infection ou qui sont morts de l'infection. Certains modèles font une distinction et d'autres non, en termes de modélisation de l'infection, les personnes mortes et les personnes ayant une immunité acquise par l'infection sont les mêmes. L'acronyme anglais SEIR fait référence aux compartiments *Susceptible-Exposed-Infectious-Removed*.

1er auteur, année de publication (réf.)	Pays	Type du vaccin	Valence du vaccin	Souches de grippe considérées
Gibson, 2016 (116)	Angleterre et Pays de Galles, Espagne, Brésil, Taiwan	Vivant atténué et vaccin inactivé	Aucun détail pour le vaccin vivant atténué Trivalent inactivé	Non précisé (la grippe saisonnière)
Wenzel, 2021 (142)	Angleterre et Pays de Galles	Vivant atténué	Aucun détail	A/H1N1 A/H3N2 Souche B
Hodgson, 2017 (123)	Angleterre	Vivant atténué	Aucun détail	A/H1N1 A/H3N2 Souche B
Thorrington, 2015 (122)	Angleterre	Vivant atténué	Aucun détail	Non précisé (la grippe saisonnière)

La couverture vaccinale supposée atteinte par les programmes de vaccination ciblant les enfants sans comorbidité allait de 10 % à 90 %. Une étude n'a pas précisé la couverture vaccinale présumée et une autre a fait varier la couverture vaccinale pour déterminer celle qui donnait lieu au programme de vaccination le plus coût-efficace, sur la base d'un seuil de coût-efficacité de 20 000 £ par QALY gagnée (122).

Les autres évaluations économiques ont utilisé des paramètres fixes, allant de 10 % à 90 %. Les évaluations économiques qui ont pris en compte plus d'un type de vaccin ont utilisé différentes estimations de l'efficacité du vaccin contre l'infection, l'efficacité des vaccins vivants atténués (quelle que soit la valence) étant généralement supérieure à celle des vaccins inactivés. Certaines évaluations économiques ont supposé des paramètres différents pour l'efficacité contre l'infection en fonction des souches circulant dans la population, avec une estimation plus faible si les souches du ou des vaccins ne correspondaient pas bien, contre des estimations plus élevées si ces souches correspondaient mieux.

➔ Différences entre les scénarios de vaccination et le *statu quo*

Toutes les évaluations économiques ont comparé les coûts et bénéfices différentiels de la vaccination des enfants sans comorbidités contre la grippe par rapport à la non-vaccination de cette population. Toutefois, le scénario contrefactuel différait d'une évaluation à l'autre. Les évaluations ont utilisé le scénario contrefactuel du *statu quo*, c'est-à-dire la vaccination des personnes âgées et des autres individus de la population présentant un risque accru de maladie grippale grave et/ou de complications.

Le scénario d'intérêt, à savoir la vaccination des enfants sans comorbidité, variait également entre les différentes évaluations. Par exemple, Molnar *et al.* en 2022 (117) ont estimé les coûts et bénéfices différentiels de la vaccination de tous les enfants âgés de 6 mois à 17 ans, en plus de la vaccination des personnes âgées et à risque en Allemagne, par rapport à la vaccination des mêmes personnes âgées et à risque. Cependant, Scholz *et al.* en 2021 (118), un an auparavant a comparé en Allemagne le *statu quo* à l'inclusion des enfants âgés de 2 à 9 ans uniquement.

➔ Différences dans les méthodes et les hypothèses d'évaluation économique de la santé

Sept des évaluations économiques ont été réalisées du point de vue du payeur public (115, 116, 122, 123, 126, 142, 143) ; et les quatre autres évaluations ont été réalisées du point de vue sociétal (117,

118, 125, 128), bien que certaines de ces évaluations aient également considéré le point de vue du payeur public ou du système national de santé. Les 11 évaluations étaient des analyses coût-utilité qui présentaient leurs résultats en termes de coûts par QALY gagné (115-118, 122, 123, 125, 126, 128, 142, 143), et une évaluation présentait ses résultats en termes de coûts par DALY gagnée (125).

Les horizons temporels des évaluations économiques allaient de 1 an à 20 ans. Cependant, dix évaluations ont évalué les coûts et les bénéfices des programmes de vaccination en utilisant plus d'un horizon temporel : tous les coûts et bénéfices ont été évalués sur une période de 1 an à 5 ans, à l'exception des coûts et bénéfices liés aux augmentations et diminutions de la mortalité attribuée à la grippe, qui ont été évalués sur l'horizon temporel de la vie entière.

Le prix des vaccins dans chaque évaluation économique variait énormément. Toutes les évaluations économiques n'ont pas publié le coût par dose plus les frais administratifs pour chaque vaccination, et en effet, Hill *et al.* en 2020 (143) n'ont pas utilisé un coût fixe pour la vaccination, mais des coûts variables pour déterminer le prix du vaccin le plus rentable pour un seuil de coût-efficacité fixe. Cependant, pour les évaluations qui ont publié les coûts fixes des vaccins utilisés dans leurs modèles, les coûts variaient de 2,22 £ par dose au Royaume-Uni (vaccin trivalent inactivé, sans informations supplémentaires sur les coûts d'administration de la vaccination) à 38,00 \$US par dose au Japon (aucune information sur le type de vaccin, la valence du vaccin ou les coûts d'administration de la vaccination).

Trois évaluations n'ont pas spécifié ou utilisé un seuil de coût efficacité. Parmi les évaluations restantes qui ont utilisé un seuil spécifié, ceux-ci variaient de 10 000 \$US par QALY gagné en Thaïlande à 50 000 \$US par QALY gagnée aux États-Unis.

Le taux d'actualisation des coûts et des bénéfices variait de 1 % à 4 %. Une évaluation n'a pas précisé le taux d'actualisation, mais l'évaluation a utilisé un horizon temporel de quatre ans (125). Deux études ont utilisé des taux d'actualisation différents pour les coûts et les bénéfices : Molnar *et al.* en 2022 (117) ont actualisé les coûts à 3 % par an et les bénéfices à 1 % par an, tandis que de Boer *et al.* en 2021 (128) ont utilisé des taux d'actualisation de 4 % et 1,5 % respectivement.

➔ Différences dans la considération de l'immunité de groupe et de l'impact de la protection indirecte

Les évaluations économiques ont considéré l'impact de l'immunité de groupe de différentes manières. Toutes les évaluations économiques ont utilisé des modèles de transmission dynamiques qui supposent implicitement une protection indirecte de la population de la vaccination des enfants (115-118, 122, 123, 125, 126, 128, 142, 143).

4.4.2.2. Résultats des évaluations économiques

Cette section rapporte les résultats des évaluations économiques où un seuil de coût-efficacité a été déclaré par les auteurs, séparément des évaluations qui n'ont pas utilisé ou déclaré un tel seuil.

➔ Évaluations économiques ayant comparé leurs résultats à un seuil de coût-efficacité

Le Tableau 24 présente les résultats de ces évaluations économiques de la vaccination des enfants contre la grippe, dans lesquelles le rapport coût-bénéfice différentiel (RDCR) a été comparé à un seuil de coût-efficacité afin de déterminer si le programme de vaccination proposé était coût-efficace. Des détails supplémentaires sur les méthodologies et les résultats de chaque analyse sont présentés dans le Tableau 37 en annexe.

Quatre évaluations (116, 117, 126, 128) ont indiqué que le programme de vaccination proposé dominerait le *statu quo*, c'est-à-dire qu'il serait à la fois plus efficace pour réduire la charge de morbidité et moins coûteux. Deux de ces évaluations ont été menées du point de vue collectif (117, 128) et deux du point de vue du payeur public (116, 126).

Une étude a indiqué le prix par dose auquel le programme de vaccination en Angleterre serait coût-efficace (143), estimant qu'un prix du vaccin inférieur à 21,94 £ par dose entraînerait un RDCR inférieur à 20 000 £ par QALY. Une autre étude réalisée en Angleterre (122) a indiqué que le programme de vaccination optimal pour maximiser les bénéfices tout en réduisant les coûts devrait reposer sur une couverture vaccinale de 66 % des enfants âgés de 4 à 16 ans.

Enfin, l'évaluation de Hodgson *et al.* en 2017 (123) indique que la vaccination des enfants est très coût-efficace, mais que son impact sur la charge de morbidité plus large dans la population non vaccinée rend la vaccination des adultes âgés moins coût-efficace que pendant la période précédant le début de la vaccination des enfants.

Sandmann *et al.* en 2022 (115) ont réalisé des analyses économiques de plusieurs scénarios de vaccination différents dans de nombreux pays : Portugal, Espagne, Navarre (une région autonome d'Espagne), France, Pays-Bas, Angleterre, Écosse et Irlande. Les auteurs ont évalué le rapport coût-efficacité de la vaccination des enfants avec un vaccin trivalent ou tétravalent avec ou sans vaccination de la population âgée avec un vaccin tétravalent ou un vaccin "amélioré" (c'est-à-dire un vaccin avec adjuvant ou un vaccin à haute dose). **Pour chaque niveau de la couverture vaccinale obtenue chez les enfants (variant de 10 % à 75 %), le programme de vaccination le plus coût-efficace impliquait toujours la vaccination des enfants, presque toujours avec un vaccin tétravalent. La vaccination des personnes âgées en complément du programme de vaccination pédiatrique était, dans la plupart des cas, très coût-efficace, mais uniquement en complément du programme de vaccination pédiatrique. L'exception était en France où, en utilisant un seuil de coût-efficacité de 20 000 € par QALY et une couverture vaccinale pédiatrique de 50 % ou 75 %, le programme de vaccination le plus coût-efficace était la vaccination des enfants seuls avec un vaccin tétravalent.**

D'autres évaluations ont fait état de RDCR inférieurs aux seuils de coût-efficacité pour les pays respectifs. Comme indiqué précédemment, Molnar *et al.* en 2022 (117) ont signalé que, dans une perspective sociétale, l'ajout de la vaccination des enfants dominait le *statu quo*, à savoir la vaccination des personnes âgées et des populations à risque seules, tout comme de Boer *et al.* en 2021 (128). Des résultats similaires ont été rapportés par Gibson *et al.* en 2016 (116) pour leurs évaluations au Brésil et à Taiwan et Tsuzuki *et al.* en 2020 (126), mais plutôt dans la perspective du payeur public. Scholz *et al.* en 2021 (118), Wenzel *et al.* en 2021 (142), Gibson *et al.* en 2016 (116) (pour les évaluations en Espagne, ainsi qu'en Angleterre et au Pays de Galles) et Meeyai *et al.* en 2015 (125) ont rapporté des RDCR inférieurs aux seuils de coût-efficacité de leurs pays respectifs, soit dans la perspective sociétale, soit dans la perspective du payeur public.

Tableau 24. Résultats des évaluations économiques de la vaccination des enfants sans comorbidité, où le rapport coût-bénéfice différentiel a été comparé à un seuil de coût-efficacité officiel ou déterminé par les auteurs*

1er auteur, année de publication (réf.)	Pays	Seuil de coût-efficacité officiel ou choisi par les auteurs**	Tranches d'âges	Résultat
Molnar, 2022 (117)	Allemagne	50 000 € par QALY*	6 mois à 17 ans	Dans la perspective sociétale, la vaccination des enfants est plus efficace pour prévenir la morbidité et la mortalité que le <i>statu quo</i> , et elle permet de réaliser des économies ; elle domine donc le contrefactuel
Scholz, 2021 (118)	Allemagne	49 800 € par QALY*	2 à 9 ans	Dans la perspective sociétale, RDCR : 1 000 € par QALY

1er auteur, année de publication (réf.)	Pays	Seuil de coût-efficacité officiel ou choisi par les auteurs**	Tranches d'âges	Résultat
			2 à 17 ans	Dans la perspective sociétale, RDCR : 1 760 € par QALY
Sandmann, 2022 (115)	Angleterre	20 000 £ à 30 000 £ par QALY	2 à 17 ans	Dans la perspective du système national de santé, le programme de vaccination le plus coût-efficace était la vaccination des enfants avec un vaccin tétravalent et la vaccination des personnes âgées avec un vaccin tétravalent ou un vaccin amélioré, en fonction de la couverture vaccinale des enfants
	Écosse	20 000 £ à 30 000 £ par QALY	2 à 17 ans	Dans la perspective du système national de santé, le programme de vaccination le plus coût-efficace était la vaccination des enfants avec un vaccin tétravalent et la vaccination des personnes âgées avec un vaccin amélioré
	Espagne	20 000 € à 25 000 € par QALY	2 à 17 ans	Dans la perspective du système national de santé, le programme de vaccination le plus coût-efficace était la vaccination des enfants avec un vaccin tétravalent et la vaccination des personnes âgées avec un vaccin amélioré
	France	30 000 € par QALY*	2 à 17 ans	Dans la perspective du payeur public, le programme de vaccination le plus coût-efficace était soit la vaccination des enfants avec un vaccin tétravalent et la vaccination des personnes âgées avec un vaccin amélioré, soit la vaccination des enfants seuls avec un vaccin tétravalent si la couverture vaccinale est égale ou supérieure à 50 %
	Irlande	20 000 € à 45 000 € par QALY	2 à 17 ans	Dans la perspective du payeur public, le programme de vaccination le plus coût-efficace était la vaccination des enfants avec un vaccin tétravalent et la vaccination des personnes âgées avec un vaccin amélioré
	Pays-Bas	20 000 € par QALY*	2 à 17 ans	Dans la perspective de l'assurance maladie, le programme de vaccination le plus coût-efficace était la vaccination des enfants avec un vaccin tétravalent et la vaccination des personnes âgées avec un vaccin tétravalent ou un vaccin amélioré, en fonction de la couverture vaccinale des enfants
	Portugal	30 000 € par QALY	2 à 17 ans	Dans la perspective du système national de santé, le programme de vaccination le plus coût-efficace était la vaccination des enfants avec un vaccin tétravalent et la vaccination des personnes âgées avec un vaccin amélioré. Si la couverture vaccinale des enfants était de 50 % ou plus, le programme de vaccination le plus coût-efficace était la vaccination des enfants avec un vaccin trivalent (complété par un vaccin amélioré chez les personnes âgées)

1er auteur, année de publication (réf.)	Pays	Seuil de coût-efficacité officiel ou choisi par les auteurs**	Tranches d'âges	Résultat
	Navarre	20 000 € à 25 000 € par QALY	2 à 17 ans	Dans la perspective du système national de santé, le programme de vaccination le plus coût-efficace était la vaccination des enfants avec un vaccin tétravalent et la vaccination des personnes âgées avec un vaccin amélioré
Hill, 2020 (143)	Angleterre	20 000 £ par QALY	2 à 16 ans	Si le prix par dose de vaccin se situe entre 12,55 £ et 21,94 £, le programme de vaccination est coût-efficace
Hodgson, 2017 (123)	Angleterre	15 000 £ par QALY	2 à 17 ans	Dans la perspective du système national de santé, la vaccination des enfants est très coût-efficace, mais son impact sur la réduction de la charge de morbidité dans la population rend la vaccination des adultes âgés moins coût-efficace et potentiellement inefficace
Thorrington, 2015 (122)	Angleterre	20 000 £ par QALY	4 à 16 ans	Dans la perspective du système national de santé, la couverture vaccinale optimale est de 66 %, ce qui maximise les réductions de la charge de morbidité, RDCR : 14 394 £ par QALY
			4 à 10 ans	Dans la perspective du système national de santé, la couverture vaccinale optimale est de 100 %, ce qui maximise les réductions de la charge de morbidité, RDCR : 3 177 £ par QALY
			11 à 16 ans	Dans la perspective du système national de santé, la couverture vaccinale optimale est de 100 %, ce qui maximise les réductions de la charge de morbidité, RDCR : 4 280 £ par QALY
Wenzel, 2021 (142)	Angleterre et Pays de Galles	20 000 £ par QALY	2 à 16 ans	Dans la perspective du système national de santé, RDCR : 2 909 £ par QALY
			5 à 16 ans	Dans la perspective du système national de santé, RDCR : 1 972 £ par QALY
Gibson, 2016 (116)	Angleterre et Pays de Galles	30 000 £ par QALY	2 à 17 ans	Dans la perspective du système national de santé, RDCR : 6 208 £ par QALY
	Espagne	30 000 £ par QALY	2 à 17 ans	Dans la perspective du payeur public, RDCR : 2 817 £ par QALY
	Brésil	30 000 £ par QALY	2 à 17 ans	Dans la perspective du payeur public, la vaccination des enfants est plus efficace pour prévenir la morbidité et la mortalité que le statu quo, et elle permet de réaliser des économies ; elle domine donc le contrefactuel
	Taiwan	30 000 £ par QALY	2 à 17 ans	Dans la perspective du payeur public, la vaccination des enfants est plus efficace pour prévenir la morbidité et la mortalité que le statu quo, et elle permet de réaliser des économies ; elle domine donc le contrefactuel

1er auteur, année de publication (réf.)	Pays	Seuil de coût-efficacité officiel ou choisi par les auteurs**	Tranches d'âges	Résultat
Tsuzuki, 2020 (126)	Japon	50 000 \$ par QALY	0 à 14 ans	Dans la perspective de l'assurance maladie, la vaccination des enfants est plus efficace pour prévenir la morbidité et la mortalité que le statu quo, et elle permet de réaliser des économies ; elle domine donc le contrefactuel
de Boer, 2021 (128)	Pays-Bas	20 000 € par QALY*	2 à 17 ans	Dans la perspective de l'assurance maladie, RDCR : 22 807 € par QALY. Dans la perspective sociétale, la vaccination des enfants est plus efficace pour prévenir la morbidité et la mortalité que le statu quo, et elle permet de réaliser des économies ; elle domine donc le contrefactuel
Meeyai, 2015 (125)	Thaïlande	10 000 \$ par DALY	2 à 17 ans	Dans la perspective collective, RDCR : 5 748 € par QALY

* Des détails supplémentaires sur les méthodologies et les résultats de chaque analyse sont présentés dans le **Tableau 36** en annexe ; ** Ces seuils de coût-efficacité ont été attribués par les auteurs des analyses après avoir effectué des revues de la littérature pour déterminer quels seuils non officiels étaient les plus couramment utilisés. Ils ne sont pas les seuils officiels pour les évaluations économiques, et en effet certains de ces pays n'utilisent pas de seuils.

4.4.3. Un focus sur les évaluations économiques en France

La revue systématique rédigée par Boccalini *et al.* (133) et la revue de la littérature réalisée par la HAS n'ont pris en compte que deux publications ayant réalisé des évaluations économiques de la vaccination des enfants français contre la grippe saisonnière, l'étude de Gerlier *et al.* en 2017 (124) et l'étude de Sandmann *et al.* en 2022 (115).

L'étude de Gerlier *et al.* en 2017 (124) était sponsorisée par AstraZeneca, le laboratoire qui fabrique plusieurs vaccins contre la grippe saisonnière, dont un indiqué pour les enfants. Les auteurs ont envisagé différents programmes de vaccination chez les enfants : l'extension du programme utilisant le vaccin trivalent inactivé pour les personnes à risque et les personnes âgées aux enfants âgés de 2 à 17 ans, ainsi que la vaccination de ces enfants avec le vaccin tétravalent vivant-atténué à la place. Pour les deux scénarios, les auteurs ont supposé que la couverture vaccinale des enfants atteindrait 50 %.

Les auteurs ont utilisé un modèle de transmission dynamique déterministe pour estimer l'impact de la vaccination des enfants contre la grippe saisonnière sur les cas de grippe confirmés, les otites moyennes aiguës, les pneumonies communautaires, les hospitalisations et les décès sur une période de 10 ans. L'évaluation économique des programmes de vaccination a actualisé les coûts et les bénéfices à un taux de 4 %.

L'efficacité supposée du vaccin chez les enfants était de 59 % contre l'infection pour le vaccin trivalent, et de 80 % pour le vaccin tétravalent. Les auteurs ont supposé que l'immunité acquise par le vaccin trivalent s'affaiblissait complètement après un an, et que l'immunité acquise par le vaccin trivalent s'affaiblissait complètement après deux ans (30 % d'affaiblissement après un an). On a supposé que le vaccin trivalent coûtait 6,14 € par dose chaque année, le vaccin tétravalent 30,37 € par dose chaque année et que chaque vaccination entraînait également des frais administratifs de 23 €.

Le modèle a été calibré sur la base des données relatives aux syndromes grippaux de 2005-2006 à 2012-2013, ainsi qu'aux décès par pneumonie communautaire liés à la grippe.

Les résultats de l'évaluation économique ont été présentés en termes de coûts différentiels par année de vie gagnée, comme dans une analyse coût-efficacité, plutôt que par année de vie gagnée ajustée à la qualité, comme dans une analyse coût-utilité. L'évaluation économique a été menée tant du point de vue du payeur public ou du système national de santé que du point de vue sociétal.

Les principaux résultats de l'évaluation économique sont que la vaccination des enfants contre la grippe saisonnière permettrait d'économiser 831 millions d'euros en traitements médicaux liés à la grippe sur une période de 10 ans, la majorité de ces économies étant réalisées dans la population adulte qui bénéficie d'une protection indirecte (457 millions d'euros économisés pour les adultes contre 374 millions d'euros pour les enfants). Ces économies seraient éclipsées par le coût supplémentaire de la vaccination sur 10 ans (2 824 millions d'euros). Du point de vue du payeur public, le RDCR était de 18 001 € par année de vie gagnée, et de 1 596 € par année de vie gagnée du point de vue sociétal lorsque tous les coûts et économies indirects étaient pris en compte.

Une deuxième évaluation économique de la vaccination des enfants français contre la grippe saisonnière a été publiée par Sandmann *et al.* en 2022 (115). Elle a également utilisé un modèle de transmission dynamique déterministe, cette fois pour estimer l'impact de plusieurs programmes de vaccination contre la grippe saisonnière dans plusieurs pays européens.

Cette évaluation économique ne tenait pas compte des otites moyennes aiguës ni des pneumonies communautaires, comme c'était le cas dans l'étude précédente de Gerlier *et al.* en 2017 (124) mais se concentrait plutôt sur les événements attribuables à la grippe tels que les infections, les hospitalisations et la mortalité directement causées par la grippe et non par des infections secondaires.

Différents scénarios ont été testés avec des couvertures vaccinales variables : 10 %, 25 %, 50 % et 75 %. Le prix du vaccin trivalent était de 6,10 € par dose et celui du vaccin tétravalent de 11,20 € par dose, chaque vaccin entraînant des frais d'administration de 9,30 €. Tous les coûts et bénéfices ont été actualisés à un taux de 3 % au cours d'une vie, bien que les coûts et bénéfices à court terme n'aient été estimés que pour une année, tandis que seul l'impact de la mortalité liée à la grippe a été estimé sur l'horizon temporel complet.

Le modèle a été calibré à l'aide des données de quatre saisons grippales (2014-2015 à 2017-2018) relatives aux cas de grippe symptomatique, aux consultations de médecins généralistes attribuables à la grippe saisonnière, aux hospitalisations attribuables à la grippe et à la mortalité attribuable à la grippe. Contrairement à l'évaluation de Gerlier *et al.* en 2017 (124), l'évaluation économique a présenté les résultats en termes de coûts différentiels par QALY, les données relatives aux QALY provenant d'une étude réalisée en Espagne qui a utilisé le questionnaire EQ-5D pour évaluer la qualité de vie, puis en transposant ces résultats à la population française à l'aide de la matrice française de valorisation des utilités EQ-5D.

Des réductions similaires de l'incidence des syndromes grippaux (réduction médiane de 261,5 syndromes grippaux pour 100 000 sujets [154,4/100 000 à 475,7/100 000]) peuvent être obtenues dans la population âgée en remplaçant le vaccin standard utilisé chez les personnes âgées par un vaccin trivalent amélioré (à haute dose ou avec adjuvant) ou par la vaccination pédiatrique avec un vaccin tétravalent (réduction médiane de 266,5 infections pour 100 000 sujets [65,7/100 000 à 477,9/100 000]), ce qui suggère que la protection indirecte par la vaccination pédiatrique est aussi importante que la protection directe par un vaccin amélioré pour les personnes âgées. La protection indirecte sur les enfants de l'amélioration du vaccin administré aux personnes âgées est marginale et donc les réductions les plus importantes des syndromes grippaux peuvent être obtenues en combinant la modification du vaccin pour les personnes âgées et la vaccination des enfants. Selon les études d'évaluation économique, le programme

de vaccination le plus coût-efficace serait la vaccination des enfants (avec une couverture vaccinale de 50 % ou 75 %), complétée par la vaccination de la population âgée avec un vaccin amélioré.

Les deux évaluations économiques des programmes de vaccination contre la grippe saisonnière en France ont indiqué que la vaccination des enfants aurait un RDCR relativement faible. Les analyses de Sandmann *et al.* (115) ont montré que la vaccination des enfants, même avec une faible couverture vaccinale de 10%, combinée à la vaccination des adultes à risque avec le taux de couverture observé aujourd'hui, aurait une probabilité supérieure à 50 % (jusqu'à environ 90 %) d'avoir un RDCR inférieur à 15 000 €/par QALY dans la perspective du payeur public. Dans l'étude de Gerlier *et al.* (124), le RDCR dans la perspective du payeur public était de 18 001 €/par année de vie gagnée, mais si cette perspective était changée en perspective sociétale, le RDCR était alors inférieur à 2 000 €/par année de vie gagnée.

En effet, Gerlier *et al.* (124) ont supposé un impact plus important de la vaccination contre la grippe sur d'autres résultats tels que les otites moyennes aiguës et les pneumonies communautaires, qui n'ont pas été pris en compte par l'évaluation de Sandmann *et al.* (115), qui s'est concentrée uniquement sur la grippe. Mais cet impact a été contrebalancé par un coût de la vaccination beaucoup plus élevé en raison du coût élevé par dose du vaccin tétravalent et des frais d'administration élevés.

Les méthodes utilisées pour évaluer l'impact économique potentiel de la vaccination des enfants contre la grippe varient considérablement. Les hypothèses concernant le type de vaccin, son efficacité en fonction des souches circulantes, les coûts pris en compte dans l'analyse (coûts du payeur public ou le système de santé, coûts sociétaux plus larges), ainsi que les diverses hypothèses concernant l'efficacité du vaccin et la couverture vaccinale, rendent difficiles les comparaisons directes entre les évaluations économiques.

Un large spectre d'horizons temporels a été utilisé dans les évaluations économiques et plusieurs évaluations ont utilisé deux horizons temporels différents pour prendre en compte les coûts et les bénéfices dus à la mortalité liée à la grippe sur une période plus longue que les autres coûts et bénéfices. Ce faisant, les évaluations peuvent avoir déséquilibré les rapports coûts-bénéfices, car les coûts des programmes de vaccination ne sont généralement encourus qu'au début de ces programmes, alors que les bénéfices de la réduction de la mortalité ont été accumulés tout au long de la vie. Ce phénomène n'est toutefois pas propre aux évaluations économiques de la vaccination contre la grippe.

Plusieurs taux d'actualisation différents ont été envisagés, mais il est peu probable que ces différences aient un impact important sur les résultats globaux rapportés par chaque analyse.

Plusieurs évaluations économiques ont utilisé des seuils de coût-efficacité pour des pays qui n'utilisent pas de tels seuils dans leurs évaluations économiques. Les auteurs de ces évaluations ont expliqué que ces seuils non officiels ont été attribués ceux communément cités dans la littérature, et qu'ils ont été utilisés pour faciliter la comparaison des résultats entre les pays.

Le grand nombre d'analyses coût-efficacité et coût-utilité examinées dans ce chapitre montrent que la vaccination des enfants contre la grippe peut avoir un RCDR faible, généralement inférieur à tout seuil de coût-efficacité lorsqu'un tel seuil est utilisé, et qu'elle peut être coût-efficace dans certaines circonstances, généralement lorsque les coûts sociétaux plus larges sont inclus dans l'analyse.

La revue systématique de *Boccalini et al.* en 2021 (133) rapporte que la prise en compte de la protection indirecte sur la population non vaccinée est importante à inclure dans les évaluations des programmes de vaccination contre la grippe saisonnière chez les enfants. Toutes les évaluations économiques incluses dans cette revue de *Boccalini et al.*, ainsi que toutes les évaluations économiques considérées séparément par la HAS, utilisaient des modèles de transmission dynamiques qui incluaient implicitement une protection indirecte par la vaccination des enfants en réduisant le risque d'infection (et donc d'infections secondaires à d'autres membres de la communauté) ainsi que la réduction du risque de maladie symptomatique et de complications ultérieures.

En France, l'évaluation économique de *Gerlier et al.* en 2017 (124) a montré que l'extension de la vaccination des enfants contre la grippe peut avoir un rapport coût-efficacité inférieur à 2 000 € par vie sauvée dans une perspective sociétale. L'analyse de *Sandmann et al.* en 2022 (115) a montré que la vaccination des enfants parallèlement à la vaccination des personnes âgées était généralement le programme de vaccination le plus coût-efficace. Les analyses de *Sandmann et al.* ont également montré qu'avec une faible couverture vaccinale de 10 % chez les enfants, la vaccination des enfants avec des vaccins trivalents ou tétravalents contre la grippe saisonnière aurait une probabilité supérieure à 50 % (jusqu'à environ 90 %) d'avoir un RDCR faible, inférieur à 15 000 €/par QALY.

4.5. Revue de la littérature sur la tolérance et la sécurité

4.5.1. Revues systématiques avec ou sans méta-analyse et étude cas-contrôle

Sur les 293 publications identifiées sur la tolérance des vaccins contre la grippe saisonnière, 17 ont été analysées et les publications retenues sont les suivantes : 3 revues systématiques avec méta-analyse (25, 144, 145), 2 revues systématiques de la littérature sans méta-analyse (100, 146), 2 études cas-contrôle (147, 148).

➔ Revue systématique publiée par *Bansal et al.* en 2021

La revue systématique publiée par *Bansal et al.* en 2021 (100) a inclus 93 études dont 36 concernaient la sécurité d'emploi des vaccins inactivés trivalents et tétravalents contre la grippe saisonnière, chez la femme enceinte et les enfants âgés de 6 mois à de 5 ans sans comorbidités. Les principaux éléments relatifs à la tolérance qui ressortent de cette étude sont les suivants :

- chez les enfants, l'effet indésirable le plus fréquent est une douleur au point d'injection transitoire (durée maximale de 4 jours) ;
- la majorité des études rapporte une fièvre post-vaccinale dans au maximum 18 % des cas ;

Les auteurs de la revue systématique précisent que, bien que des symptômes de narcolepsie, des syndromes de Guillain Barré³¹ ou une fièvre élevée aient été décrits chez l'enfant dans les études incluses, aucun lien de causalité n'a pu être identifié entre les vaccins inactivés et la survenue de ces événements selon les auteurs (à noter néanmoins que le vaccin contre la grippe pandémique H1N1 a été responsable de narcolepsie). Le risque de survenue de syndrome de Guillain Barré après vaccination antigrippale, dont la fréquence est indéterminée et la relation causale non-établie est, en tout état de cause, inférieur au risque de Guillain Barré après une infection par le virus influenza.

³¹ Des cas très rares ou de fréquence indéterminée ont été constatés au cours des surveillances post commercialisation et sont bien notés comme tels dans les RCP.

Ils rapportent de plus qu'en 2010, l'Australie a suspendu sa recommandation de vaccination contre la grippe saisonnière chez l'enfant en raison de la survenue de fièvre élevée qui augmentait le risque de convulsions hyperthermiques, après vaccination avec un vaccin tétravalent (celui utilisé dans l'hémisphère sud). Cet effet secondaire n'était pas observé avec les autres vaccins tétravalents, de fabrication distincte, utilisés chez les enfants dans les études de cohorte.

Les auteurs concluent que les vaccins inactivés contre la grippe saisonnière sont sans danger et bien tolérés dans les populations d'enfants âgés de 6 mois à 5 ans

→ Revue systématique avec méta-analyse publiée par Huang *et al.* en 2020

La revue systématique avec méta-analyse de Huang *et al.* publiée en 2020 (25) compare la sécurité chez l'enfant et l'adolescent des vaccins inactivés tétravalents et trivalents. Neuf études contrôlées (totalisant 14 819 enfants et adolescents âgés de 6 mois à 18 ans), publiées entre 2012 et 2019 ont été retenues par les auteurs et incluses dans une méta-analyse. Parmi ces études, sept décrivent les effets secondaires au site d'injection (douleur, rougeur, gonflement), six décrivent des effets secondaires généraux (fatigue, irritabilité et perte d'appétit, fièvre), huit décrivent des effets secondaires inattendus et neuf études décrivent des effets secondaires graves. Les principaux éléments relatifs à la tolérance qui ressortent de cette revue systématique avec méta-analyse sont les suivants :

- globalement, le taux de survenue des effets secondaires locaux et généraux, des effets secondaires inattendus et des effets secondaires graves ne diffèrent pas selon le type de vaccin (tétravalent vs résultats poolés des trivalents) ;
- seule la douleur au point d'injection était plus souvent rapportée avec les vaccins tétravalents avec un RR à 1,09 (IC₉₅ % : 1,02-1,17).
- 3 études rapportent la survenue d'effets secondaires graves chez les enfants âgés de moins de 3 ans, la survenue de ces effets secondaires graves étant la même avec les vaccins tétravalents et les trivalents (résultats poolés) ;
- aucun cas de décès n'était signalé.

Les auteurs concluent que les vaccins tétravalents contre la grippe saisonnière ont le même profil de sécurité, chez l'enfant et l'adolescent, que celui des vaccins trivalents.

→ Revue systématique avec méta-analyse publiée par Halsey *et al.* en 2015

La revue systématique publiée par Halsey *et al.* en 2015 (146) s'intéresse spécifiquement à la sécurité d'emploi des vaccins contre la grippe saisonnière de tous types (vivants atténués, inactivés, monovalent, bivalent, trivalent, tétravalent, à virion entier, à virus fractionné, avec ou sans adjuvant, avec antigène de surface) avec un focus spécifique concernant les vaccins utilisés chez l'enfant âgé de 6 à 18 mois. Au total 6 001 publications ont été colligées sur les effets secondaires en lien avec les vaccins antigrippaux et 108 vaccins différents ont été identifiés. Seules les données issues d'essais cliniques contrôlés, d'études épidémiologiques en population, ainsi que d'études apportant des données sur la physiopathologie, ont été analysées, excluant les cas cliniques, les séries de cas, les données de surveillance en vie réelle de pharmacovigilance. Les principaux résultats de cette revue systématique sont présentés dans le Tableau 25 et les principales conclusions des auteurs sont les suivantes :

- les réactions au point d'injection intramusculaire (douleurs, rougeur, gonflement) sont présentes dans 10 à 20 % des cas ;
- les effets secondaires graves sont très rares : réaction anaphylactique (0,5 à 13 cas par million de doses), risque de survenue d'un syndrome de Guillain Barré (estimé à 1 à 3 cas par million

de doses, mais aucune estimation n'est précisée chez l'enfant en raison de l'absence de résultats significatifs en faveur d'une augmentation du risque chez l'enfant) ;

- la fièvre (> 38°C), réaction post-vaccinale plus fréquemment observée chez l'enfant que chez l'adulte (4 % à 20 %, jusqu'à 41 % chez les enfants âgés de 6 à 11 mois recevant un vaccin avec adjuvant) ;
- le risque de convulsions fébriles est < 0,1 %, mais le risque de convulsions chez l'enfant d'âge < 5 ans (principalement entre 6 et 24 mois) est augmenté en cas de vaccination concomitante contre la grippe et le pneumocoque (vaccin anti-pneumocoque conjugué PCV13). Ainsi, à l'âge de 16 mois le risque de convulsions fébrile après vaccination antigrippale est de 12,5 pour 100 000 doses avec un vaccin trivalent administré seul, de 13,7 pour 100 000 doses avec un vaccin antipneumococcique PCV 13 et de 44,9 pour 1000 000 doses après une vaccination concomitante contre la grippe et le pneumocoque ;
- selon les types de vaccin les profils de tolérance peuvent varier ;
- le faible nombre d'études (lié à l'absence d'AMM à cet âge) de tolérance des vaccins vivants atténués ne permet pas de conclure en ce qui concerne les effets indésirables chez l'enfant < 2 ans de ce type de vaccin.

Les auteurs concluent que globalement les vaccins antigrippaux sont sûrs et sans danger chez l'enfant.

Tableau 25 Effets secondaires associés avec vaccination contre la grippe saisonnière (au moins 1 dose) selon Halsey *et al.*, 2015 (146)

Type d'effet indésirable	Âge des groupes à risques	Estimation du Risque	Type de vaccin	Commentaire	Risque en lien avec l'infection grippale
Réaction au point d'injection	Tous	Très fréquent	Tous les vaccins inactivés	Plus fréquent si adjuvants AS03 et MF59	Aucun
Douleur de l'épaule, bursite	Principalement les adultes	Rare/très rare	Tous les vaccins inactivés	Souvent due à une injection incorrecte (trop près de l'articulation)	Aucun
Myalgies	Tous	Fréquent	Tous		Très fréquent
Fièvre	Enfants 6 mois à 5 ans	Très fréquents	Tous surtout si administré simultanément avec un vaccin conjugué antipneumococcique	Taux variables selon les spécialités de vaccins	Très fréquent
Convulsions fébriles	Enfants 6 mois à 5 ans	Rares	Tous	-	-
Hypersensibilité	Tous	Rare	Tous	Type d'hypersensibilité non précisé	Aucun
Anaphylaxie	Tous	Rare : 1/1million	-	-	-
Syndrome oculo-respiratoire (SOR)	Tous	Rare	Quelques vaccins inactivés	Taux variables	Aucun
Syndrome de Guillain Barré	Adultes	Très rare	Vaccin inactivé monovalent H1N1	Taux augmente avec l'âge	Très rare mais taux > aux cas post-vaccinaux

Type d'effet indésirable	Âge des groupes à risques	Estimation du Risque	Type de vaccin	Commentaire	Risque en lien avec l'infection grippale
Narcolepsie	Enfants Adultes	Incertain Incertain	2 spécialités de de vaccin inactivé H1N1	Taux variables de survenue selon les pays (prédisposition génétique probable) Ces vaccins ne sont plus utilisés	Incertain
Rhinorrhée,	Enfant	Très rare	Uniquement vaccin vivant atténué	Administration par voie nasale	Très fréquent
Congestion nasale	Enfant	Fréquent	Uniquement vaccin vivant atténué	Administration par voie nasale	Très fréquent
Respiration sifflante (wheezing)	Principalement enfants < 2 ans	Fréquent	Uniquement vaccin vivant atténué	Administration par voie nasale	Très fréquent

SOR : le syndrome oculo-respiratoire se caractérise par la présence d'au moins un des symptômes suivants : rougeur oculaire, toux, respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer, mal de gorge ou œdème facial, survenant dans les 2 à 24 heures après la vaccination antigrippale et disparaissant dans les 48 heures qui suivent l'apparition des symptômes

Très fréquent : >10% ; fréquent : de >1% à <10% ; peu fréquent : de >0,1% à <1% ; rare : de >0,01% à <0,1% ; très rare : <0,001%. atténué,

4.5.2. Focus sur les potentiels effets indésirables graves

4.5.2.1. Syndrome de Guillain Barré

On dispose de peu de données probantes pour évaluer le risque de récurrence de syndrome de Guillain Barré associé à la vaccination.

L'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) a publié des recommandations en 2010 à partir des données tirées du *Vaccine Adverse Event Reporting System* et de la *United Kingdom's General Practice Research Database*, selon lesquelles les patients ayant présenté un syndrome de Guillain Barré dans les 6 semaines suivant la vaccination antigrippale ne devraient pas recevoir d'autres vaccins antigrippaux s'ils ne sont pas exposés à un risque élevé de complications graves de la grippe (149). L'Agence de la santé publique du Canada stipule que la vaccination antigrippale est généralement contre-indiquée chez quiconque a déjà manifesté un épisode de SGB dans les 6 semaines suivant l'administration d'un vaccin antigrippal (150).

En 2022, une méta analyse publiée par Wang *et al.* (144) a analysé le risque de survenue de syndrome de Guillain Barré lié à différents vaccins antiviraux. Au total, 58 études publiées jusqu'en décembre 2020 ont été retenues dont 45 concernaient la vaccination contre la grippe et leurs données ont été poolées (totalisant 2 110 441 600 participants). Le taux cumulé de survenue d'un syndrome de Guillain Barré dans les 6 semaines après une vaccination contre la grippe saisonnière était estimé à 2,77 cas par million de personnes vaccinées tous âges confondus (IC_{95%} : 2,47-3,07). Les auteurs concluent que ces résultats ne montrent pas d'augmentation du risque de survenue de syndrome de Guillain Barré après vaccination contre la grippe saisonnière avec les vaccins tétravalents (taux cumulé de syndromes de Guillain Barré : 0,18 par million [IC_{95%} : 0,09-0,27 par million]) et trivalent (taux cumulé de syndromes de Guillain Barré : 1,94 par million [IC_{95%} : 1,46 à 2,41 par million]) en comparaison à l'incidence des syndromes de Guillain Barré dans la population générale en l'absence de vaccination (estimée comprise entre 0,42 et 2,42 pour 100 000 personnes/an), excepté pour les vaccins

monovalents³², vaccins qui ne sont plus utilisés dans la vaccination contre la grippe saisonnière en 2022.

Une seconde méta analyse publiée en 2020 (145) a évalué également le risque de survenue de syndrome de Guillain Barré après vaccination par vaccin trivalent contre la grippe saisonnière. Au total, 17 études ont été incluses sur la période de 1981-2019 (exclusion des études sur la vaccination contre la grippe pandémique H1N1) : 12 étaient réalisées en Amérique du Nord, 5 en Europe (dont une en France), les autres en Asie ou en Australie. Les périodes grippales analysées étaient le plus souvent les saisons 2009-2011 (6 études). Le risque était analysé dans un délai de 42 jours après la vaccination dans 15 des études. Une analyse par tranche d'âge était réalisée dans 16 études, néanmoins l'hétérogénéité des tranches d'âge ne permettait pas de pooler les données pour les analyser (excepté pour l'âge > 65 ans). **Cette méta analyse ne met pas en évidence de surrisque lié à la vaccination contre la grippe saisonnière (exprimé en Effect Size : ES = 1,15 (IC_{95%} : 0,97-1,35)).**

- L'analyse des données agrégées des études réalisées en Europe ne met pas en évidence de surrisque de syndrome de Guillain Barré post vaccinal, alors que les études réalisées en Amérique du Nord identifiaient un surrisque (ES = 1,24 [IC_{95%} 1,02-1,50] p = 0,026).
- Par ailleurs, cinq études ont analysé le risque de survenue d'un syndrome de Guillain Barré après un syndrome grippal ou une infection respiratoire. Les résultats agrégés mettent en évidence un surrisque de syndrome de Guillain Barré augmenté à ES = 9,6 (IC_{95%} : 4,0-23,0) mais l'hétérogénéité très élevée entre les études invalide ces résultats.
- Le risque de syndrome de Guillain Barré était significativement plus faible chez les sujets ayant été vaccinés par un vaccin trivalent inactivé que chez ceux ayant un antécédent de syndrome grippal (0,12 (IC_{95%} : 0,05-0,29)).

4.5.2.2. Vascularites

Une revue de la littérature publiée en 2017 par Watanabe (151) a colligé 45 études publiées entre 1966 et 2016, rapportant une vascularite dans les suites d'une vaccination antigrippale chez 65 sujets (54 adultes et 11 enfants de moins de 18 ans) dans les 12 jours en médiane après la vaccination (0 à 90 jours).

- La majorité des sujets étaient des sujets âgés (âge médian de 61 ans [2-87 ans]). 23 sujets avaient des pathologies sous-jacentes. Les vascularites observées touchaient les gros et moyens vaisseaux (n = 15), les petits vaisseaux (n = 42), ou était une vascularite localisée d'un organe (n = 5), ou un autre type de vascularite (n = 2).
- Le type de vascularite survenue chez les 11 enfants de moins de 18 ans était : une vascularite de Takayashu (n = 1), un syndrome de Kawasaki (n = 1), une vascularite à IgA (n = 6), une vascularite des petits vaisseaux (n = 1), une vascularite cutanée (n = 1), autre (n = 1).
- Bien que la majorité des patients aient guéri ou étaient en rémission, on notait chez les patients âgés 3 décès (vascularite à ANCA) et 3 séquelles. **Les auteurs concluent au fait que la survenue d'une vascularite dans les suites d'une vaccination contre la grippe est un phénomène extrêmement rare, et concernant surtout les sujets âgés.**

4.5.2.3. Asthme

Une étude contrôlée contre placebo, publiée par Baxter *et al.* en 2018 (148), a évalué si l'administration du vaccin vivant atténué par voie intranasale était liée à un surrisque d'asthme chez les enfants

³² Vaccins monovalents contre la grippe : taux cumulé de syndrome de Guillain Barré de 3,98 par million (IC_{95%} : 2,65 à 5,32 par million).

vaccinés entre l'âge de 18 et 35 mois qui ont été suivis sur 14 années. Tous les enfants âgés de moins de 3 ans étaient inclus, totalisant 1 151 enfants âgés de 12 à 35 mois (503 (44 %) âgés de 12 à 23 mois et 651 (56 %) de 24 à 35 mois), et ayant reçu 2 doses (762 enfants (66%)) de vaccin vivant atténué ou de placebo (389 enfants (34 %)). 761 enfants ont pu être suivis. Le risque relatif de survenue d'un asthme dans le groupe vacciné était de 1,1 (IC_{95%} : 0,88-1,41 ; p = 0,38). **Concernant le risque de survenue d'asthme après vaccination par le vaccin vivant atténué avant l'âge de 3 ans, les auteurs concluent à l'absence d'augmentation du risque.**

4.5.2.4. Données en vie réelle

Afin de détecter un éventuel signal de pharmacovigilance, le *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) a recommandé en 2006, de faire une surveillance de la pharmacovigilance, dans tous les pays, après la mise sur le marché des vaccins contre la grippe saisonnière (152). L'*European Medicines Agency*, quant à elle, a recommandé depuis 2014 une surveillance en vie réelle des effets secondaires des vaccins contre la grippe saisonnière pour toutes les saisons (14).

Il en découle un nombre important de publications, relatant la pharmacovigilance des vaccins contre la grippe, dès lors que ceux-ci sont recommandés en population générale, y compris dans la population pédiatrique. Ces données issues de nombreux pays concernent les différents types de vaccins (inactivés et vivants atténués) et sont toutes concordantes, ne montrant pas de signal particulier de pharmacovigilance en dehors d'effets indésirables locaux et de syndrome pseudo-grippaux plus fréquents dans les populations les plus jeunes (< 5 ans) et lors de l'utilisation de vaccins avec adjuvants.

Les conclusions des méta-analyses et des revues systématiques de la littérature publiées entre 2015 et 2021 et portant sur des études de pharmaco-épidémiologie conduites dans différentes populations d'enfants et adolescents sans comorbidités et sur des essais randomisés contrôlés sont toutes concordantes. Les résultats de ces études montrent que les vaccins contre la grippe sont bien tolérés, qu'il s'agisse des vaccins inactivés ou des vaccins vivants atténués, avec des données similaires à celles signalées dans les RCP des différents vaccins.

- Des effets indésirables au site d'injection sont fréquemment observés lorsque les vaccins sont administrés par voie intramusculaire ou sous cutanée : douleur, rougeur, gonflement (de l'ordre de 10 % des cas).
- Des effets indésirables loco-régionaux spécifiques aux vaccins vivants atténués administrés par voie nasale : rhinorrhée, congestion nasale, épisode de respiration sifflante, dans un nombre de cas n'excédant pas 10 % des cas.
- Des signes généraux sont également observés quels que soient le type de vaccin (1 % à 10 % des cas) : fièvre, asthénie, myalgies.
- La tolérance des vaccins tétravalents est similaire à celle des trivalents.

Les méta-analyses et des revues de la littérature récentes montrent que la survenue de syndrome de Guillain Barré après une vaccination contre la grippe saisonnière est un événement extrêmement rare, dont la fréquence est similaire à celle observée après d'autres vaccinations

La population pédiatrique ne semble pas concernée par le risque de survenue de vascularite après une vaccination antigrippale, ce risque étant extrêmement rare.

L'utilisation des vaccins vivants atténués administrés par voie intranasale n'est pas associé à un surrisque de développement de maladie asthmatique.

Les études de surveillance issues des données de pharmacovigilance nationales en vie réelle issues de nombreux pays confirment les données de sécurité des vaccins contre la grippe saisonnière tels que décrits dans les RCP, avec toutefois la survenue d'effets indésirables locaux et de syndrome pseudo-grippaux plus fréquents dans les populations les plus jeunes (< 5 ans) et lors de l'utilisation de vaccins avec adjuvants (qui ne sont pas ceux actuellement utilisés en France).

4.6. Revue de la littérature sur l'impact d'une vaccination itérative

Plusieurs travaux de recherche récents sur la grippe saisonnière et l'efficacité vaccinale suggèrent que la protection à long terme conférée par la vaccination antigrippale pourrait être atténuée en cas de vaccination antigrippale répétée sur plusieurs saisons grippales (argumentaire rapporté dans Ainslie et Riley en 2022 (153)). Cette hypothèse de recherche s'appuie sur deux hypothèses mécanistiques distinctes : d'une part les travaux qui ont montré que le système immunitaire des personnes répondrait de manière plus importante lors de leur première exposition à la grippe saisonnière et répondrait ensuite moins fortement aux expositions ultérieures, d'autre part plusieurs travaux ont montré que les cellules B mémoire réagissent plus fortement aux épitopes provenant de souches de virus grippal auxquelles les personnes ont été précédemment exposées et atténuent la réactivité croisée en cas d'exposition à de nouvelles souches.

La revue de la littérature pour ce chapitre a concerné en priorité les revues systématiques (avec ou sans méta-analyses) les plus récentes, avec un focus particulier sur celles ayant évalué l'impact sur l'efficacité vaccinale (contre les infections grippales confirmées en laboratoire, les syndromes grippaux, les consultations, hospitalisations et décès pour grippe) et la tolérance (taux d'évènements indésirables à long-terme, notamment graves) de la vaccination antigrippale répétée et sur celles ayant inclus des données issues des populations pédiatriques.

Au total, quatre revues systématiques intégrant une méta-analyse ont été identifiées : Jones-Gray *et al.* (154) publiée en 2023, Okoli *et al.* (155) publiée en 2021 et Morimoto et Takeishi (156) ou Bartoszko *et al.* (157) publiées en 2018. La revue systématique d'Okoli *et al.* n'a pas été retenue étant donné ses faiblesses méthodologiques, notamment liées à l'absence d'évaluation de la qualité des études incluses dans leurs méta-analyses et de la multiplication des analyses qui affaiblissent la puissance statistique. Deux études observationnelles à large échelle récentes ont également été présentées. Aucune étude évaluant l'impact sur tolérance de la vaccination antigrippale répétée n'a été identifiée.

4.6.1. Revues systématiques

► Jones-Gray *et al.*, 2023 (154)

Une revue systématique de la littérature a été publiée par Jones-Gray *et al.* (154) en 2023, sur l'impact de la répétition annuelle de la vaccination antigrippale sur l'efficacité vaccinale. L'efficacité vaccinale dans chaque étude incluse était mesurée dans le cadre d'une étude cas-témoin à test négatif, les études utilisant des tests de diagnostic rapide de la grippe comme méthode de confirmation du diagnostic n'ayant pas été retenues. Au total, 83 publications (études contrôlées randomisées, cas témoins ou observationnelles) parues entre 2016 et 2022 ont été identifiées et une méta-analyse incluant 41 de ces études a été réalisée.

- 20/83 (24 %) des études fournissaient un total de 27 estimations de l'efficacité de la vaccination après 1 saison : 14 rapportaient une meilleure efficacité en cas de vaccination seulement pour la saison en cours ; 12 une meilleure efficacité en cas de vaccination pour la saison en cours + la saison précédente ; 1 une meilleure efficacité en cas de vaccination pour la saison

précédente seulement. 10/83 (12%) rapportaient l'efficacité vaccinale en fonction des vaccinations antérieures (1 seule ou 2 années précédentes).

- 4/83 (5 %) des études comparaient l'efficacité des vaccinations pour la prévention des formes graves (admission en réanimation, décès dans les 30 jours après hospitalisation, défaillance respiratoire et hospitalisation en cas de survenue de grippe chez les patients diabétiques). La majorité des estimations montraient une bien meilleure efficacité de la vaccination réalisée l'année précédente et l'année en cours comparée à la vaccination réalisée uniquement pour l'année en cours.

Dans la majorité des études, l'efficacité semble meilleure chez les personnes vaccinées pour la saison en cours et pour la saison précédente et diminuée chez les personnes vaccinées pour la saison en cours et lors des 2 saisons précédentes. Cela dit, il existe quelques résultats discordants dans certaines études dans lesquelles une augmentation de l'efficacité pouvait parfois être notée lors de vaccinations successives régulières. Au total, 41 études sur les 83 identifiées (49 %) ont été incluses dans la méta-analyse et couvraient 7 saisons. Les estimations réalisées à partir des données agrégées tous âges montrent une efficacité vaccinale diminuée chez les sujets ayant été vaccinés pour la saison en cours + les saisons antérieures par comparaison à ceux vaccinés uniquement pour la saison en cours :

- pour la grippe A(H1N1)pdm09 : -9 % [IC₉₅ % : -16 à -1] ;
- pour la grippe A(H3N2) : -18 % [IC₉₅ % : -26 à -11] ;
- pour la grippe B : -7 % [IC₉₅ % : -14 à 0].

Des analyses par catégories d'âges montrent que l'impact de la vaccination sur les saisons antérieures varie avec l'âge (Tableau 26). Chez les enfants, les résultats sont en faveur d'une meilleure efficacité si les enfants ont été vaccinés pour l'année en cours et l'année précédente par rapport à ceux vaccinés uniquement pour l'année en cours, soient des résultats opposés à ceux suggérés chez les adultes.

Les résultats de la revue systématique de Jones-Gray *et al.* en 2023 incluant une méta-analyse, suggèrent qu'il pourrait y avoir une légère atténuation de l'efficacité de la vaccination antigrippale en cas de revaccinations successives. Cependant, pour la plupart des 7 saisons analysées, l'efficacité du vaccin dans le groupe vacciné pour la saison en cours + la saison précédente était supérieure à l'efficacité du vaccin chez les personnes vaccinées uniquement dans la saison précédente, indiquant que la vaccination au cours de saisons successives offre une meilleure protection contre la grippe saisonnière que l'absence de vaccination. Les auteurs précisent que les données sont difficiles à interpréter dans un contexte d'efficacité vaccinale globalement bas et que des variations saisonnières des effets des vaccinations répétées sur l'efficacité vaccinale seront probablement observées. Les auteurs concluent que ces données ne sont pas de nature à faire modifier les recommandations actuelles de vaccination annuelle.

Tableau 26 Impact de la vaccination antérieure sur l'efficacité vaccinale de la saison en cours chez le sujet jeune et âgé d'après Jones-Gray *et al.*, 2023 (154)

	Valeur (IC ₉₅ %)	Δ EV (C + P – C)	Δ EV (C + P - P)	EV (C)	EV (P)	EV (C+P)
Grippe H1N1 Sujets jeunes	5 études publiées entre 2015 et 2020 États-Unis (n=2), Chine (n=2), Angleterre (n=1) Âge (ans) : 2-17, 3-6, 6-19, 9-17, > 9	+1 % (-18 % à +21 %)	+26 % (+6% à +47 %)	+68 % (57-79) I ² : 0 %	+41 % (25-54) I ² : 0 %	+69 % (56-78) I ² : 0 %
Grippe H1N1 Sujets âgés	3 études publiées entre 2013 et 2020 États-Unis (n=1), Amérique Latine (n=1), Angleterre (n=1) Âge (ans) : ≥ 50, ≥ 60, ≥ 65	+6 % (+14 % à +26 %)	+24 % (0 % à +49 %)	57 % (37-71) I ² : 0 %	36 % (11-55) I ² : 0 %	62 % (51-71) I ² : 18 %
Grippe A(H3N2) Sujets jeunes	6 études publiées entre 2017 et 2020 États-Unis (n=2), Royaume-Uni (n=2), Angleterre (n=1), Chine (n=1) Âge (ans) : 2-17, 3-8, 6-19	+14 % (-35 % à +62 %)	+52 % (+13 % à +91 %)	29 % (-45 à 65) I ² : 75 %	-8 % (-51 à 23) I ² : 42 %	40 % (19 à 56) I ² : 15 %
Grippe A(H3N2) Sujets âgés	3 études publiées entre 2017 et 2020 Europe (n=2), Angleterre (n=1) Âge (ans) : ≥ 50, ≥ 60, ≥ 65	-10 % (-42 % à +21 %)	+4 % (-35 % à +44 %)	29 % (2 % à 48 %) I ² : 0 %	6 % (-65 à 46 %) I ² : 54 %	19 % (4 à 32) I ² : 0 %
Grippe B Sujets jeunes	2 études publiées en 2016 et 2019 États-Unis et Royaume-Uni Âge (ans) : 2-8, 2-17	Insuffisance de données	+20 % (-13 % à +53 %)	Insuffisance de données	42 % (9 à 63) I ² : 0 %	60 % (39 à 74) I ² : 0 %
Grippe B Sujets âgés	1 étude publiée en 2020 Chine Âge (ans) : ≥ 65	-2 % (-95 à +91)	+5 % (-108 à +117) I ² : 0 %	-6 % (-99 à 43) I ² : 0 %	(-115 à 49) I ² : 0 %	-6 % (-75 à 35) I ² : 0 %

C : vaccination pour la saison en cours ; P : vaccination sur les saisons antérieures ; C+P : vaccination sur la saison en cours et les saisons antérieures ; EV : efficacité vaccinale ; Δ EV : delta d'efficacité vaccinale

► Morimoto et Takeishi, 2018 (156)

En 2018, Morimoto et Takeishi (156) ont réalisé une méta-analyse des résultats de 8 études randomisées (couvrant 10 saisons de grippe saisonnière) sur les risques de survenue d'épisodes de grippe ayant nécessité un traitement médical et de syndrome de détresse respiratoire aigu chez des sujets ayant été vaccinés sur deux années consécutives, en comparaison au risque observé dans une population ayant été vaccinée uniquement pour la saison en cours. Parmi les études chez l'enfant ou

l'adolescent, 6 concernaient le risque de grippe nécessitant un traitement médical et 3 une pathologie respiratoire aiguë liée à la grippe.

Chez l'enfant ou l'adolescent

- Le risque de grippe nécessitant un traitement médical ou générant une pathologie respiratoire aiguë n'est pas statistiquement différent entre les enfants ou adolescents vaccinés pendant 2 années consécutives comparativement à ceux ayant été vaccinés uniquement pour l'année en cours.
- Les analyses de sensibilité selon l'adéquation ou la non-adéquation du vaccin à la souche virale en circulation montrent que :
 - Le risque de grippe nécessitant un traitement médical est augmenté de manière statistiquement significative (RR = 2,04 [IC₉₅ % : 1,29-3,22] p = 0,002 ; I² : 0 %) chez les jeunes ayant été vaccinés pendant 2 années consécutives comparativement à ceux ayant été vaccinés uniquement pour l'année en cours lorsque le vaccin n'est pas antigéniquement adapté à la souche virale circulante.
 - Cet effet n'était pas retrouvé lorsque le vaccin concorde avec la souche virale circulante (RR : 0,64 [IC₉₅ % : 0,33-1,22] p = 0,17 ; I² : 17 %).
- Les analyses de sensibilité excluant une étude à haut risque de biais et une étude incluant un petit nombre de sujets (< 30) ne modifient les résultats des méta-analyses.
- Les analyses de sensibilité selon le type de vaccin montrent que :
 - pour les vaccins inactivés, le risque de grippe nécessitant un traitement médical n'était pas statistiquement différent entre les groupes (enfants ou adolescents vaccinés pendant 2 années consécutives vs ceux ayant été vaccinés uniquement pour l'année en cours) que la composition du vaccin ait été adéquate ou inadéquate avec la souche virale circulante ;
 - pour les vaccins vivants atténués, le risque de grippe nécessitant un traitement médical n'était pas statistiquement différent entre les groupes (enfants ou adolescents vaccinés pendant 2 années consécutives vs ceux ayant été vaccinés uniquement pour l'année en cours) lorsque la composition du vaccin était en adéquation avec la souche virale circulante, mais était significativement augmentée chez les jeunes n'ayant eu que la vaccination en cours (RR : 2,03 [IC₉₅ % : 1,20-3,41] p = 0,01 ; I² = 0 %) lorsque la composition du vaccin ne correspondait pas à la souche virale circulante.

Chez l'adulte

- Le risque de grippe nécessitant un traitement médical ou générant une pathologie respiratoire aiguë n'est pas statistiquement différent entre les adultes vaccinés pendant 2 années consécutives comparativement à ceux ayant été vaccinés uniquement pour l'année en cours.
- Les analyses de sensibilité selon l'adéquation ou non-adéquation de la composition du vaccin avec la souche virale circulante ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes (adultes vaccinés pendant 2 années consécutives comparativement à ceux ayant été vaccinés uniquement pour l'année en cours).

Sur la base de ces résultats, les auteurs ont conclu que l'efficacité du vaccin antigrippal, notamment pour les vaccins vivants atténués, en cas de non-concordance avec les souches circulantes était plus faible chez les enfants vaccinés à plusieurs reprises par rapport à ceux vaccinés pour la saison en cours uniquement.

► Bartoszko *et al.*, 2018 (157)

La revue systématique publiée par Bartoszko *et al.* en 2018 (157) a inclus 44 études chez l'enfant et l'adulte, publiées entre 1994 et 2017 : 5 essais contrôlés randomisés, 29 études cas-contrôle test négatif, 4 études cas-contrôle, 6 études de cohorte, sélectionnées chez l'enfant et l'adulte qui ont eu une infection grippale confirmée en laboratoire au cours de 2 saisons grippales ou plus. Les pays dont sont issues ces études sont les suivants : États-Unis (n = 16), Canada (n = 7 études), multi-pays Europe (n = 3), Australie (n = 3), Royaume-Uni (n = 3), Portugal (n = 1), Finlande (n = 1), multi-pays Asie (n = 1), Espagne (n = 5), Chine & Hong-Kong (n = 3), Japon (n = 1). La majorité des études incluses sont sur une saison grippale et uniquement 2 méta-analyses sous-analysent par catégorie d'âges (enfant-ado. vs adultes). Les estimations des OR ont été dérivées de données brutes et non ajustées.

Les résultats des méta-analyses sont exprimés en Odds ratio (OR) du risque de grippe (confirmée en laboratoire) selon l'existence ou non de vaccinations antérieures à la vaccination pour la saison en cours et sont réalisées par âge, par type de virus (A(H3N2), A(H1N1), B) ou type de vaccin (trivalent inactivé et vivant atténué), par adéquation/inadéquation de la composition du vaccin et de la souche virale circulante.

Aucune des méta-analyses des essais randomisés ou des études d'observationnelles, quel que soit le critère analysé, ne met en évidence une réduction de l'efficacité des vaccins antigrippaux entre les groupes ayant eu plusieurs vaccins vs une vaccination unique pour la saison en cours.

Les auteurs concluent à une absence de preuve de la réduction de l'efficacité du vaccin antigrippal lorsque les personnes sont vaccinées au cours de deux saisons consécutives par rapport à celles vaccinées uniquement pour la saison en cours. Cependant ils soulignent l'hétérogénéité et le faible effectif des études incluses dans certaines de leurs méta-analyses.

4.6.2. Études observationnelles

► Richard *et al.*, 2022 (158)

L'étude cas-témoin rétrospective à test négatif publiée par Richard *et al.* en 2022 (158) a utilisé des données extraites d'une base de données. Le groupe grippe a eu un test de confirmation PCR positif, et le groupe témoin a consulté pour un syndrome grippal pour lequel de test de confirmation était négatif. Ces deux groupes ont été appariés selon le sexe, la race, l'âge et le lieu. L'efficacité du vaccin a été évaluée à l'aide d'une régression logistique conditionnelle séparément pour les personnes ayant reçu des vaccins antigrippaux inactivés et celles ayant reçu des vivants atténués.

- 6 860 personnes ayant une grippe confirmée par test PCR et 6 860 témoins appariés ont été identifiés dans la base de données au cours des 3 saisons grippales de l'étude. 53 % des participants avaient des données de vaccination documentées pour les 3 saisons, 16 % n'avaient été vaccinés qu'au moins une fois au cours des 2 saisons précédentes mais n'avaient pas été vaccinés pour la saison en cours (au moment du syndrome grippal), 28 % n'avaient aucune information de vaccination antigrippale sur les 3 saisons (saison en cours plus les 2 saisons précédentes) et 3 % n'avaient été vaccinés que pour la saison en cours (aucune vaccination antérieure). Parmi ceux qui avaient des données de vaccination documentée pendant la saison en cours, 50 % avaient reçu un vaccin vivant atténué. L'âge moyen des participants était de 33 ans et plus de la moitié des participants étaient des militaires en service actif, 42 % des personnes à charge et 6 % des retraités.
- Parmi ceux qui ont reçu le vaccin antigrippal inactivé au cours de la saison en cours, l'efficacité globale vaccinale, contre la grippe A(H3N2) ou H1N1, variait de 26 % à 37 % selon la saison.

L'efficacité vaccinale variait de 25 % à 49 % pour les personnes vaccinées uniquement pour la saison en cours. L'efficacité vaccinale variait de manière plus importante chez ceux qui avaient reçu le vaccin vivant atténué au cours de la saison en cours.

- Aucune différence statistiquement significative d'efficacité vaccinale n'était observée entre les personnes fréquemment vaccinées et celles vaccinées uniquement pendant la saison en cours.

Les auteurs ont conclu que, bien que la vaccination annuelle itérative contre la grippe saisonnière soit supposée avoir un impact négatif sur l'efficacité du vaccin, les données des études n'ont montré aucune preuve à l'appui de cette théorie. Les efficacités associées à une vaccination itérative contre la grippe saisonnière et au fait d'être vacciné uniquement pendant la saison en cours, pour ceux qui ont reçu le vaccin antigrippal inactivé, étaient similaires, y compris pendant les saisons avec des composants antigéniques vaccinaux similaires à ceux des années précédentes, ainsi que pendant la saison où la souche vaccinale avait une mauvaise adéquation à la souche circulante.

► Kwong *et al.*, 2020 (159)

L'étude observationnelle publiée en 2020 par Kwong *et al.* (159) a évalué l'efficacité du vaccin contre la grippe saisonnière confirmée en laboratoire et l'impact de vaccinations itératives au cours des 10 saisons précédentes (2010-2011 à 2015-2016) sur l'efficacité vaccinale de la saison en cours chez les personnes âgées de plus de 65 ans. L'efficacité vaccinale ajustée³³ a été estimée à l'aide d'une régression logistique multivariée. L'évaluation de l'impact de la vaccination itérative a été faite en stratifiant les données selon les antécédents de vaccination.

- 58 304 sujets ont été inclus pour lesquels 11 496 (20 %) confirmaient la grippe saisonnière. 31 004 (53 %) étaient vaccinés. L'efficacité vaccinale contre la grippe saisonnière confirmée en laboratoire pour les six saisons combinées était de 21 % (IC95 % : 18 % à 24 %).
- Chez les personnes vaccinées pour la saison en cours, et n'ayant reçu aucun vaccin au cours des 10 saisons précédentes, l'efficacité vaccinale était de 34 % [IC95 % : 9 % à 52 %]. Comparativement à ces personnes, l'efficacité vaccinale diminuait de manière statistiquement significative avec le nombre de vaccination antérieures, et était de :
 - 26 % [IC₉₅ % : 13 % à 37 %] chez ceux qui avaient reçu 1 à 3 vaccinations antérieures ;
 - 24 % [IC₉₅ % : 15 % à 33 %] pour 4 à 6 vaccinations antérieures ;
 - 13 % [IC₉₅ % : 2 % à 22 %] pour 7 à 8 vaccinations antérieures ;
 - 7 % [IC₉₅ % : -4 % à 16 %] pour 9-10 vaccinations antérieures.
- Les analyses par sous-type de grippe montrent des résultats similaires pour la grippe A(H3N2), mais qui ne sont pas observés pour la grippe B et la grippe H1N1.
- Cependant, chez les personnes n'ayant pas été vaccinées dans la saison en cours, la protection résiduelle était augmentée significativement avec l'augmentation du nombre de vaccins reçus antérieurement (vaccinations itératives sur 5 ans : 13 % vs 17 % [p < 0,001], vaccination itérative sur 10 ans : 9 % vs 16 % [p < 0,001]).

Les auteurs ont conclu que si une diminution de l'efficacité vaccinale chez le sujet âgé de plus de 65 ans était associée aux vaccinations itératives, la vaccination de la saison en cours permettait probablement une certaine protection contre la grippe, quel que soit le nombre de vaccins reçus au cours des 10 dernières saisons de grippe. De plus, parmi les personnes non vaccinées au cours de la saison en cours, une protection résiduelle était observée avec un nombre croissant de vaccins reçus dans les 10 saisons de gripes antérieures.

En conclusion les 3 méta analyses et les 2 études observationnelles identifiées concluent à une possible atténuation de l'efficacité du vaccin contre la grippe en fonction d'une ou de plusieurs vaccinations préalables réalisées les années précédentes, avec toutefois une efficacité qui reste supérieure à l'absence de vaccination. La majorité de ces résultats concernent le sujet adulte voire âgé de plus de 65 ans. Les résultats sont variables et discordants selon les saisons et doivent prendre en compte la souche circulante et les souches vaccinales. Aucune étude évaluant l'impact sur tolérance de la vaccination antigrippale répétée n'a été identifiée.

4.7. Revue de la littérature sur l'acceptabilité et les facteurs d'impact sur la couverture vaccinale

L'objectif de ce chapitre est de rechercher les études renseignant le taux d'acceptabilité (parents, enfants, professionnels) concernant la vaccination contre la grippe saisonnière en France (ou dans des pays extrapolables à la situation française) sur la période 2012-2022. Aucune publication française n'ayant été identifiée, l'analyse des études d'acceptabilité à l'étranger s'est centrée sur les facteurs pouvant avoir un impact positif ou négatif sur l'acceptabilité parentale ou professionnelle.

4.7.1. Impact de l'administration du vaccin antigrippal en deux doses sur la couverture vaccinale

Chez les enfants âgés de 6 mois à 8 ans qui reçoivent une vaccination antigrippale pour la première fois, le schéma de vaccination de l'AMM prévoit l'administration de deux doses de vaccin à un mois d'intervalle. Les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) rapportent en 2016 (160) que le taux de vaccination des enfants avec au moins une dose était stable dans le temps entre les saisons 2010 et 2015 (enfants âgés de 6-24 mois : 61 %-67 %, 45 %-47% chez les 2-4 ans, 35 %-39 % chez les 5-8 ans). Le taux de vaccination n'a pas augmenté en 5 ans et une proportion insuffisante d'enfants âgés de 6-23 mois avait reçu les 2 doses nécessaires à une vaccination complète (63 %-67 %) et cette proportion était plus basse chez les enfants âgés de 2-8 ans (8 %-11 % chez les 2-4 ans, 6 %-13 % chez les 5-8 ans).

4.7.2. Impact de la voie d'administration sur l'acceptabilité de la vaccination

En 2011, le Haut conseil de la santé publique (161) analysait les données concernant l'acceptabilité. Les injections sont associées à la douleur chez la plupart des individus et deviennent source d'anxiété chez les enfants, leurs parents et les professionnels de santé, médecins ou infirmières (niveau 1). Ceci diminue l'acceptabilité des vaccinations par les parents et fait reculer les professionnels de santé devant l'acte d'injection dès lors que le vaccin ne leur paraît pas indispensable (niveau 3) ou trop fréquent. L'acceptabilité des vaccinations pourrait être améliorée par la non-utilisation d'aiguille, particulièrement chez les jeunes (niveau 3). Lorsque le choix est donné entre vaccin grippal intranasal et vaccin grippal

injectable, parmi 1 623 salariés (sur 12 582 à qui a été proposée la vaccination antigrippale gratuite) 97 % des adultes choisissent le vaccin intranasal. Le rapport concluait que l'utilisation d'un vaccin sans injection est préférée chez les adultes et pourrait permettre d'améliorer la vaccination grippale, particulièrement chez les adolescents, plus fréquemment sujets aux malaises vagues, à condition que les médecins soutiennent la vaccination et effectuent une information claire. Toutefois, l'utilisation d'aiguille n'est pas un frein à la vaccination dès que les méthodes de prise en charge validées de la douleur sont utilisées et la vaccination est justifiée.

Une étude française publiée en 2019 (162) a évalué comparativement l'acceptabilité du vaccin vivant atténué contre la grippe administré par voie nasale à celle du vaccin injectable. Il s'agissait d'une étude rétrospective, incluant les parents (n = 67) d'enfants avec comorbidité (n = 79) et vaccinés contre la grippe par le vaccin vivant atténué durant la saison 2013-2014. Les résultats concernant les 67/79 parents ayant pu être inclus. L'importance de la vaccination était reconnue par 99% des parents, mais seulement 58 % d'entre eux acceptaient la forme injectable. 48 parents avaient des enfants qui, dans le passé, avaient reçu les 2 types de vaccins : leurs avis sur la qualité globale du vaccin, sur sa tolérance, étaient significativement meilleurs pour le vaccin vivant administré par voie nasale que pour le vaccin injectable. Enfin, concernant les vaccinations à venir pour leur enfant, 81 % préféreraient le vaccin vivant, principalement en raison de l'absence d'utilisation d'aiguille et/ou du caractère moins douloureux, et 18 % préféreraient le vaccin inactivé, en raison de la plus grande facilité d'administration ou par habitude.

Les auteurs concluaient que l'utilisation des vaccins contre la grippe administrés par voie nasale devrait augmenter la couverture vaccinale, en raison de leur meilleure acceptabilité par les parents. Ils signalent néanmoins que des études similaires réalisées en Allemagne, aux États-Unis et au Japon ne retrouvaient pas ce même type de préférence. Les limites de l'étude française résultent dans le faible nombre de parents inclus, dans le caractère rétrospectif de l'étude, et du fait que seuls les parents ayant accepté de faire vacciner leur enfant contre la grippe étaient inclus.

En 2018, Santibanez *et al.* (163) étudiaient les préférences des parents aux États-Unis concernant le choix du vaccin contre la grippe administré à leurs enfants âgés de 2 à 17 ans (vaccin vivant atténué par voie nasale ou vaccin inactivé par voie intramusculaire). L'étude a concerné 2 saisons successives (2014-2015 et 2015-2016) avec 20 649 enfants vaccinés en 2014-15 et 19 951 en 2015-16. En 2014, 55 % des parents d'enfants vaccinés interrogés (54 % en 2015) ne rapportaient aucune préférence quant au choix du vaccin, 23 % (22 % en 2015) préféraient le vaccin vivant atténué et 22 % (25 % en 2015) préféraient le vaccin inactivé. Au total, sur les 8 460 parents interrogés, 4 258 préféraient le vaccin vivant atténué et 4 202 préféraient le vaccin inactivé. La principale raison pour préférer le vaccin atténué était la voie d'administration dans 71 % des cas et l'efficacité supposée meilleure dans 29 % des cas pour préférer le vaccin inactivé. Les auteurs concluaient que la majorité des parents n'avaient pas de préférence quant au choix du vaccin. À noter que cette étude concerne, comme l'étude française, des parents ayant par définition déjà accepté la vaccination de leur enfant.

4.7.3. Impact des opportunités de vaccination manquées sur la couverture vaccinale

En 2020, Zhou et Lindley (164) ont analysé au cours de la saison 2016-2017, les variations du taux de vaccination contre la grippe saisonnière des enfants âgés de 1 à 17 ans (ayant une assurance médicale privée), selon les catégories d'âges et les opportunités de vaccination. Le taux de vaccination variait de 68 % chez les moins de 2 ans, à 49 % chez les 2-5 ans, 35 % chez les 5-12 ans et 22,3 % chez les adolescents. Les opportunités de vaccination diminuaient avec l'âge (de 98 % avant l'âge de 2 ans à 79 % chez les adolescents) : 93 % des enfants âgés de moins de 2 ans non vaccinés avaient

eu une opportunité manquée et 74 % des adolescents. La conclusion des auteurs est que les opportunités et la couverture vaccinale contre la grippe saisonnière varient avec l'âge, même chez les enfants bénéficiant d'une assurance privée. Parallèlement aux efforts continus pour réduire les occasions manquées, des stratégies efficaces pour amener les enfants à consulter leur médecin pour une vaccination annuelle contre la grippe, en particulier pour les enfants plus âgés, doivent être développées.

4.7.4. Autres facteurs d'impact sur la couverture vaccinale des enfants

Hardelid *et al.* (165) ont analysé au cours de la saison 2014-2015, les différents facteurs sur la couverture vaccinale contre la grippe dans d'une cohorte d'enfants âgés de 2 à 4 ans éligibles à la vaccination en Angleterre et au Pays de Galles.

- Facteurs sociodémographiques et cliniques : 38,7 % (IC₉₅ % : 38,3 %-39,1 %) des 57 545 enfants ont été vaccinés contre la grippe. Les enfants des zones de niveau socioéconomique le plus bas avaient un taux de couverture vaccinale réduit de 19 % de par rapport aux enfants des zones de niveau socioéconomique le plus haut (OR = 0,81 [IC₉₅ % : 0,77-0,86]). Respect du calendrier vaccinal en vigueur : enfants ayant reçu une première dose de vaccin ROR étaient deux fois nombreux à être vaccinés contre la grippe (OR = 2,00 [IC₉₅ % : 1,87-2,13]).
- Être âgé de 4 ans, ne pas appartenir à un groupe à risque ou vivre dans une fratrie de 2 autres enfants ou plus, étaient associés de manière significative à une plus faible probabilité de vaccination.

Une revue de la littérature publiée par Schmid *et al.* en 2017 (166) a analysé 470 articles sur les obstacles à la vaccination contre la grippe saisonnière dans la population générale et dans les populations à risque.

- Dans la population des enfants âgés de 6 à 59 mois, les principaux obstacles à la vaccination contre la grippe saisonnière étaient les variables sociodémographiques (niveau d'éducation) des parents et l'absence de recommandations issues du personnel soignant.

Une méta analyse publiée par Okoli *et al.* en 2021 (167) a analysé l'impact des interventions auprès du personnel soignant sur le taux de vaccination contre la grippe saisonnière. Sur les publications identifiées entre 2000 et 2019, 39 études ont été retenues (7 études contrôlées randomisées et 32 études non randomisées interventionnelles (études avant/après intervention)). 28 études étaient réalisées aux Etats-Unis. 20 études concernaient des interventions auprès des médecins, 14 des interventions auprès des médecins et infirmiers, deux études étudiaient l'impact d'une valorisation financière des personnels soignants et cinq des études concernaient les adultes et les enfants et adolescents.

- Comparativement à l'absence d'intervention, la formation/éducation des médecins a augmenté de manière significative les taux de vaccination contre la grippe des enfants (+7 % [IC₉₅ % : 0,1 %-14,0 %] I² 0 %, 2 études interventionnelles non randomisées), tandis qu'il était de +20 % chez les adultes ([IC₉₅ % : 7,5 %-32,7%] I² 0 %, 2 essais contrôlés randomisés).
- L'utilisation de rappels pour les médecins et les infirmières augmente modérément le taux de vaccination des enfants (+2,3 % [IC₉₅ % : 0,5 %-4,2 %] I² 0 %, 2 essais contrôlés), tandis qu'il était de +18,5 % chez les adultes ([IC₉₅ % : 14,8 -22,1 %] I² 0 %, 2 essais contrôlés).

Deux études randomisées réalisées aux États-Unis (168, 169) ont analysé l'impact d'actions dirigées vers les professionnels de santé sur le taux de vaccination des enfants.

- Werk *et al.* en 2019 (168) ont testé, auprès des professionnels de 11 cabinets médicaux, l'efficacité d'interventions, sur le taux de vaccination contre la grippe des enfants. Les cabinets étaient randomisés en : absence d'intervention, utilisation d'un système informatisé d'aide à la décision clinique, formation en ligne, ou les deux. De septembre 2015 à avril 2016, 11 293

enfants et adolescents ont été pris en charge. L'adhésion réelle aux recommandations (y compris la posologie), l'opportunité et l'évitement des occasions manquées, étaient de 46,4 % dans les sites dans lesquels il y avait une intervention.

- Kempe *et al.* en 2020 (169) ont conclu à l'absence d'efficacité d'un système de rappel pour augmenter la couverture vaccinale grippe des enfants.

Une essai contrôlé randomisé, réalisé en Chine (170), a étudié l'impact auprès des parents, de l'utilisation des réseaux sociaux, pour promouvoir la vaccination contre la grippe des enfants âgés de 6 à 72 mois (envoi hebdomadaire de rappels à la vaccination, incitation à participer à des groupes de discussion WhatsApp parentaux sur les vaccins contre la grippe saisonnière). Le deuxième objectif était d'examiner l'effet de l'introduction d'une pression temporelle sur la prise de décision des mères, en matière de vaccination contre la grippe de leur enfant (envoi de « comptes à rebours » de calendrier de vaccination). Les conclusions des auteurs sont que l'utilisation des réseaux sociaux a un impact positif pour que les mères amènent les enfants à la vaccination, mais ne suffit pas à augmenter de façon significative le taux global de vaccination contre la grippe. En revanche, les discussions en ligne, avec l'intervention de professionnels, peut apporter des informations positives sur la vaccination grippe en réponse aux interrogations des mères quant aux effets secondaires éventuels. La pression de retriopanning facilite la vaccination des enfants des mères sans emploi mais à l'effet inverse chez les femmes qui travaillent.

Afin d'améliorer la couverture vaccinale des enfants contre la grippe saisonnière, la connaissance des facteurs ayant un impact sur la vaccination est essentielle. Si aucune étude d'acceptabilité n'a été identifiée en France, différents facteurs d'impact sur l'adhésion à la vaccination contre la grippe saisonnière ont été identifiés dans la littérature étrangère.

L'administration de la seconde dose, pourtant nécessaire chez les enfants âgés de 6 mois à 8 ans qui reçoivent une vaccination antigrippale pour la première fois, est insuffisamment réalisée dans les pays où cette vaccination est recommandée. Des études conduites aux États-Unis illustrent la nécessité d'informer les parents et d'aider les professionnels de santé à identifier les situations où les 2 doses sont nécessaires.

Aux États-Unis, où le vaccin contre la grippe est recommandé chez tous les enfants, la couverture vaccinale varie avec l'âge des enfants : plus élevée en âge préscolaire, elle diminue régulièrement jusqu'à l'adolescence. Les opportunités de vaccination sont élevées, mais les opportunités manquées sont également très nombreuses, soulignant l'intérêt d'agir sur l'information des parents et des personnels de santé.

De nombreux obstacles psychologiques, contextuels, sociodémographiques et physiques ont été identifiés. Les enfants vivant dans des zones socialement les plus défavorisées et dans des familles nombreuses sont moins susceptibles d'être vaccinés contre la grippe.

La sensibilisation des médecins et des infirmières à la vaccination contre la grippe saisonnière et l'utilisation de rappels peuvent être efficaces pour augmenter les taux de vaccination contre la grippe.

L'utilisation de rappels à la vaccination, d'information parentale par les réseaux sociaux selon diverses modalités, peuvent être partiellement efficaces pour augmenter les taux de vaccination contre la grippe saisonnière chez les enfants, mais les résultats des études sont discordants.

Même si les résultats nécessitent d'être confirmés, plusieurs études suggèrent que l'utilisation d'un vaccin sans injection (voie intranasale) pourrait permettre d'améliorer l'acceptabilité des parents pour la vaccination antigrippale de leurs enfants, du fait de la non-utilisation d'aiguille et de l'absence d'effet indésirable à type de douleur.

Les facteurs liés à la vaccination grippe des enfants en France mériteraient d'être mieux identifiés afin d'envisager au mieux les meilleurs leviers nécessaires à la mise en place cette vaccination et à l'amélioration de la couverture vaccinale.

5. Recommandation vaccinale de la HAS

La grippe saisonnière touche en moyenne chaque année deux à six millions de personnes en France. Bien que l'ampleur et les conséquences des épidémies saisonnières grippales sur le système de santé soient variables d'une année sur l'autre et difficilement prévisibles, la grippe saisonnière est responsable en moyenne d'environ 10 000 décès chaque année (plus de 90 % des décès sont observés chez des personnes âgées de plus de 65 ans). En France, la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus, pour les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée, y compris pour les enfants à partir de l'âge de 6 mois, et pour certains professionnels, notamment ceux en contact régulier et prolongé avec les personnes à risque de forme sévère de grippe.

La Direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS en janvier 2022 pour qu'elle évalue l'intérêt de l'extension de la vaccination contre la grippe saisonnière aux enfants sans comorbidité, dans un contexte où plusieurs pays recommandent la vaccination antigrippale chez tous les nourrissons à partir de l'âge de 6 mois, les enfants et/ou les adolescents jusqu'à 17 ans révolus, compte tenu notamment de leur contribution dans la transmission de la grippe saisonnière.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la pertinence de l'intégration dans le calendrier vaccinal d'une vaccination contre la grippe saisonnière chez tous les nourrissons, enfants et adolescents (soit entre 6 mois et 17 ans révolus).

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

Le fardeau de la grippe en France

Bien que généralement bénigne, la grippe peut être à l'origine de complications, parfois graves voire mortelles. Les estimations fournies par Santé publique France montrent qu'en moyenne chaque année, les données de surveillance en France métropolitaine recensaient plus d'un 1 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. Ces chiffres soulignent l'impact considérable de la grippe saisonnière sur la santé publique. Il est par ailleurs important de noter qu'il est probable que les données issues de la consommation de soins sous-estiment le fardeau réel de la grippe saisonnière puisque tous les épisodes ne donnent pas lieu à un recours systématique aux soins. L'impact de la grippe diffère selon l'âge :

- Les enfants âgés de moins de 15 ans, et plus particulièrement ceux âgés de 2 à 5 ans, sont surreprésentés parmi les cas de grippe et syndromes grippaux vus en consultation de médecine de ville (9 % pour les moins de 2 ans, 19 % pour les 2-5 ans, 15 % pour les 6-14 ans) et aux urgences (14 % pour les moins de 2 ans, 23 % pour les 2-5 ans, 15 % pour les 6-14 ans) ;
- Les adultes âgés de 65 ans ou plus et les enfants âgés de moins de 2 ans sont plus concernés par les formes de grippe nécessitant une hospitalisation (42 % pour les plus de 65 ans, 16 % pour les moins de 2 ans), y compris en réanimation (44 % pour les plus de 65 ans, 4 % pour les moins de 2 ans) ;
- Les adultes âgés de 65 ans et plus sont très nettement surreprésentés parmi les décès attribuables à la grippe. Néanmoins, le nombre estimé de décès liés à la grippe survenant chez les personnes âgées de moins de 65 ans a avoisiné un millier lors de certaines épidémies au cours de la période d'étude, ce qui représente un volume de décès non négligeable dans cette population.

La couverture vaccinale des personnes à risque

- la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée en 2022 aux personnes âgées de plus de 65 ans et aux personnes à risque de grippe sévère ou compliquée, dont les enfants à partir de l'âge de 6 mois.
- La couverture vaccinale dans ces groupes de population est relativement faible : 12%-17% chez les moins de 2ans, 16%-23% chez les 2 à 5ans, 19 %-32 % chez les 6-14 ans et 19 %-60 % chez les plus de 65 ans ;
- Les enfants étant possiblement impliqués dans la transmission du virus de la grippe, l'extension de la vaccination aux enfants sans comorbidité pourrait permettre de protéger les personnes les plus vulnérables non vaccinées.

La disponibilité en France des vaccins contre la grippe saisonnière

Cinq vaccins tétravalents disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention de la grippe saisonnière chez l'enfant : quatre vaccins inactivés (Fluarix Tetra, Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra, Flucelvax Tetra) et un vaccin vivant atténué (Fluenz Tetra), qui malgré son AMM n'est pas commercialisé en France à ce jour. Ces vaccins doivent être utilisés conformément à leur AMM et sans distinction, la HAS n'ayant pas recommandé préférentiellement un vaccin par rapport à l'autre dans la stratégie vaccinale en vigueur en 2022 chez l'enfant avec comorbidité.

Les données disponibles sur l'efficacité des vaccins contre la grippe saisonnière

Les revues Cochrane concluent à une efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidité en termes de prévention de l'infection par la grippe (efficacité vaccinale de 78 % pour les vaccins vivants atténués, 64 % pour les vaccins inactivés) et du syndrome grippal (efficacité vaccinale de 31 % pour les vaccins vivants atténués, 28 % pour les vaccins inactivés). En ce qui concerne l'impact de la vaccination sur les otites moyennes aiguës les auteurs considèrent que les résultats ne sont pas démontrés ou de faible niveau de preuve. **Que ce soit pour les vaccins vivants atténués ou les vaccins inactivés, il y a peu de données de bonne qualité sur l'efficacité de la vaccination sur les hospitalisations ou les décès ; et notamment aucune conclusion n'est possible quant à l'efficacité vaccinale chez les enfants âgés de moins de 2 ans, comme l'ont souligné les auteurs des revues Cochrane (peu d'essais randomisés chez les enfants de 6 mois à 2 ans) et les revues systématiques avec méta-analyse postérieures à ces revues Cochrane ne distinguent pas les classes d'âge 6 mois-2 ans lorsqu'ils évaluent l'efficacité vaccinale chez l'enfant..**

Les revues systématiques n'intégrant pas de méta-analyse et notamment la revue intégrant les résultats de l'essai multicentrique DRIVE confirment l'efficacité de la vaccination sur la prévention de la grippe chez l'enfant vacciné. L'efficacité vaccinale (vaccins inactivés trivalents ou tétravalent, vaccin trivalent vivant atténué) varie selon les études, les saisons grippales et les pays dont sont issues ces études. La revue systématique la plus récente et ayant inclus 58 essais randomisés publiés entre 1992 et 2020 conclut que, **par rapport au vaccin trivalent inactivé, le vaccin trivalent vivant atténué est plus efficace dans la prévention du nombre de cas de grippe confirmée en laboratoire (RR de grippe (inactivé vs vivant atténué) : 0,52 (IC₉₅ % : 0,32-0,82]) dans la réduction de grippe confirmée en laboratoire ;** la cohorte finlandaise de DRIVE, qui a suivi 168 020 sujets-années d'enfants âgés de 6 mois à 6 ans, rapporte une efficacité vaccinale contre tous types de grippe de 68 % (IC₉₅ % : 58 %-75 %) pour Fluenz Tetra et de 71 % (IC₉₅ % : 56 %-80 %) pour Vaxigrip Tetra.

Une seule revue avec méta-analyse a été publiée sur l'efficacité indirecte de la vaccination sur les personnes vivant dans l'entourage proche d'un enfant vacciné. L'analyse est multicritère en ce qui concerne les critères d'efficacité et les résultats sont en faveur d'une efficacité de 33 %.

Les données issues des modélisations quantitatives de l'impact attendu

Les modélisations épidémiologiques sur l'impact attendu de la vaccination des enfants sans comorbidité suggèrent que la vaccination a un impact significatif sur le fardeau de la grippe saisonnière dans l'ensemble de la population que ce soit sur le nombre d'infections grippales, le nombre d'hospitalisations ou de décès attribuables à la grippe. L'impact attendu varie naturellement d'une étude à l'autre en fonction des hypothèses retenues dans les modèles, en particulier en termes d'efficacité des vaccins contre l'infection (de 40 % à 100 % selon les études et les scénarios), de tranches d'âges ciblées par la vaccination (6 mois à 17 ans, 2 à 16 ans, 2 à 9 ans), et de couverture vaccinale (de 10 % à 100 %).

Ces modélisations convergent cependant vers un impact positif de la vaccination des enfants sans comorbidité sur le fardeau de la grippe saisonnière dans l'ensemble de la population en ce qui concerne le nombre d'infections grippales, le nombre d'hospitalisations et de décès attribuables à la grippe.

Les modélisations européennes (France, Allemagne, Pays-Bas) ont supposé une couverture vaccinale comprise entre 40 % et 50 % et une efficacité des vaccins tétravalents comprise entre 50 % et 80 %, et ont estimé dans la population pédiatrique et adulte, une diminution des cas de grippe comprise en 18 % et 58 %, des cas d'hospitalisation liée à la grippe comprise entre 17 % et 71 %, une diminution des décès liés à la grippe comprise entre 1 % et 90 %.

La couverture vaccinale la plus faible chez les enfants qui a été prise en compte était de 10 %, ce qui, selon les estimations, réduirait de 10 % le nombre d'infections grippales chez les personnes âgées, avec un vaccin trivalent ou quadrivalent. Les résultats de cette modélisation suggèrent que la vaccination antigrippale des enfants a un impact positif sur le fardeau de la grippe saisonnière, y compris lorsque la couverture vaccinale est faible.

Les données issues de la littérature relatives à l'impact observé

Les études observationnelles d'impact identifiées concernent le Japon, le Royaume-Uni, l'Irlande du Nord et l'Australie.

Le Japon a rapporté que la mortalité attribuable à la pneumonie et à la grippe, ainsi que la mortalité toutes causes confondues, chez les personnes âgées, avaient diminué pendant la durée du programme de vaccination des enfants sans comorbidité, et que le taux de surmortalité avait augmenté après l'arrêt de la vaccination.

L'analyse du programme de vaccination contre la grippe saisonnière des enfants sans comorbidité au Royaume-Uni avec montre d'une part la faisabilité d'un tel programme qui permet d'obtenir une bonne couverture vaccinale en vaccinant les enfants en milieu scolaire, et d'autre part que le programme a eu un impact positif sur les conséquences liées à la grippe, à la fois en procurant une protection directe des enfants vaccinés et une protection indirecte d'une plus large population. En Australie, l'évaluation de l'impact des nouveaux programmes de vaccination chez l'enfant a permis de montrer une augmentation du taux de couverture vaccinale sur deux années consécutives, sans différence d'efficacité selon les groupes d'âges et la présence ou absence de comorbidité

Les évaluations économiques pertinentes pour la situation française concernant la vaccination des enfants sans comorbidité

Les méthodes utilisées pour évaluer l'impact économique potentiel de la vaccination des enfants contre la grippe varient considérablement. Les analyses coût-efficacité et coût-utilité identifiées montrent que la vaccination des enfants contre la grippe peut avoir un RCDR³⁴ faible, généralement inférieur à tout seuil de coût-efficacité lorsqu'un tel seuil est utilisé, et qu'elle peut être coût-efficace dans certaines

³⁴ Ratios différentiels coût-résultat ou ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*)

circonstances, généralement lorsque les coûts sociétaux plus larges sont inclus dans les coûts du payeur public.

Deux évaluations économiques françaises rapportent les résultats suivants. La première étude estime que le rapport coût/bénéfice de la vaccination des enfants sans comorbidité est inférieur à 2 000 € par vie sauvée en perspective sociétale. La seconde a montré que la vaccination des enfants, même avec une faible couverture vaccinale de 10 %, combinée à la vaccination des adultes à risque avec le taux de couverture observé aujourd'hui, aurait une probabilité supérieure à 50 % (jusqu'à environ 90 %) d'avoir un RDCR inférieur à 15 000 € par QALY dans la perspective du payeur public.

La tolérance et sécurité des vaccins disponibles

Les données de pharmacovigilance des vaccins contre la grippe chez l'enfant disponibles en France (Fluarix Tetra, Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra, Flucelvax Tetra et Fluenz Tetra) ne montrent aucun signal particulier de tolérance. Les données de sécurité disponibles au niveau européen et mondial chez les enfants ne font état d'aucun signal de sécurité particulier. Le profil de sécurité des vaccins contre la grippe dans la population des 6 mois à 17 ans en population générale correspondent à leurs RCP respectifs.

Les données de tolérance et de sécurité issues de la littérature

Les conclusions des méta-analyses et des revues systématiques de la littérature publiées entre 2015 et 2021 et portant sur des études de pharmaco-épidémiologie conduites dans différentes populations d'enfants et adolescents sans comorbidités et sur des essais randomisés contrôlés sont toutes concordantes. Elles montrent que les vaccins contre la grippe sont bien tolérés, qu'il s'agisse des vaccins inactivés ou des vaccins vivants atténués, avec des données similaires à celles signalées dans les RCP des différents vaccins (i.e. douleur au site d'injection, irritabilité, perte d'appétit, maux de tête, etc.). Les événements indésirables les plus fréquents (≈ 10 % des cas) sont bénins, à type de réactions loco-régionales au point d'injection (pour les vaccins injectables [douleur, rougeur, gonflement]) ou spécifiques aux vaccins vivants atténués administrés par voie nasale (rhinorrhée, congestion nasale, épisode de respiration sifflante). Des signes généraux sont également observés quels que soient le type de vaccin (1 %-10 % des cas [fièvre, asthénie, myalgies]).

Concernant le questionnement sur le risque de syndrome de Guillain Barré et la vaccination contre la grippe saisonnière, **les méta-analyses et les revues de la littérature récentes montrent que la survenue de syndrome de Guillain Barré après une vaccination contre la grippe saisonnière, est un événement extrêmement rare, dont la fréquence est similaire à celle observée après d'autres vaccinations.**

La population pédiatrique ne semble pas concernée par le risque de survenue de vascularite après une vaccination antigrippale, ce risque étant extrêmement rare. L'utilisation des vaccins vivants atténués administrés par voie intranasale n'est pas associée à un surrisque de développement de maladie asthmatique.

Les données disponibles concernant l'acceptabilité des parents vis-à-vis de la vaccination contre la grippe saisonnière

Aucune donnée qualitative française n'a été identifiée sur l'acceptabilité et les freins à la vaccination contre la grippe saisonnière chez l'enfant sans comorbidité. Toutefois, plusieurs éléments ressortent de la littérature internationale : l'âge supérieur à 4 ans, le faible niveau d'instruction des parents, le type de couverture sociale, le niveau socio-économique faible sont associés à un faible taux de vaccination contre la grippe des enfants.

Dans la population des enfants âgés de 6 à 59 mois, les principaux obstacles à la vaccination contre la grippe saisonnière étaient les variables sociodémographiques (faible niveau d'éducation) des parents et l'absence de recommandations issues du personnel soignant. La deuxième dose nécessaire à la primovaccination contre la grippe des enfants âgés de moins de 9 ans semble constituer un obstacle supplémentaire à l'obtention d'un taux de vaccination optimal chez l'enfant. L'utilisation des vaccins contre la grippe administrés par voie nasale devrait augmenter la couverture vaccinale, en raison de leur meilleure acceptabilité par les parents, une étude française incluant un petit nombre de familles ayant rapporté que 81 % des parents préféraient la voie intra-nasale.

Les données disponibles concernant l'impact de vaccinations itératives sur l'efficacité vaccinale

Les trois méta analyses et les deux études observationnelles identifiées concluent à une possible atténuation de l'efficacité du vaccin contre la grippe en fonction d'une ou de plusieurs vaccinations préalables réalisées les années précédentes (notamment chez l'enfant si la composition du vaccin vivant atténué n'est pas en adéquation avec la souche virale circulante) avec toutefois une efficacité qui reste supérieure à l'absence de vaccination. Les résultats sont variables et discordants selon les publications, l'âge des sujets et les saisons de grippe saisonnière et leur analyse doit prendre en compte la souche circulante et la composition des vaccins. Aucune étude évaluant l'impact sur tolérance de la vaccination antigrippale répétée n'a été identifiée.

Les recommandations vaccinales à l'international

En 2022, douze pays européens (Autriche, Espagne, Estonie, Finlande, Italie, Irlande, Lettonie, Malte, Pologne, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie), l'Australie, le Canada, les États-Unis et la Nouvelle-Zélande recommandent la vaccination contre la grippe saisonnière des enfants sans comorbidité. La Belgique, l'Allemagne, la Suisse, la Norvège, les Pays-Bas et le Québec ne la recommandent pas. Le Québec, en particulier, a exclu en 2018 les enfants âgés de 6 à 23 mois en bonne santé du programme de vaccination afin de mettre la priorité sur les personnes à risque d'hospitalisation et de décès associés à la grippe. Parmi les pays qui recommandent la vaccination, le Royaume-Uni recommande le vaccin par voie intranasale préférentiellement aux vaccins injectables (vaccin n'ayant par ailleurs pas d'AMM avant l'âge de 2 ans). Les catégories d'âges pour lesquelles la vaccination est recommandée sont extrêmement variables : 11 pays font débiter la vaccination à partir de l'âge de 6 mois, 2 pays à partir de l'âge de 2 ou 3 ans ; et en ce qui concerne la borne supérieure elles est comprise entre 59 mois et 18 ans. La couverture vaccinale (de moins de 10 % à plus de 60 %) varie avec les années, l'âge des enfants, les pays et la procédure vaccinale mise en place.

Les résultats de la consultation publique

La consultation publique organisée du 28 novembre 2022 au 8 janvier 2023 s'adressait aux principaux acteurs de la vaccination et se présentait sous forme d'un questionnaire en ligne publié sur le site de la HAS. Toutes les contributions reçues ont été analysées et prise en compte afin d'élaborer la version finale du document. Par souci de transparence, l'ensemble des contributions reçues par le biais de ce formulaire est accessible sur le site de la HAS.

Au terme de son évaluation, la HAS recommande que la vaccination contre la grippe saisonnière puisse être proposée chaque année aux enfants sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, sans qu'elle soit rendue obligatoire. Dans cette tranche d'âge, la HAS recommande d'utiliser préférentiellement le vaccin administré par voie intranasale Fluenz Tetra, compte tenu de la meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille. En cas d'indisponibilité de ce vaccin, la HAS rappelle que les quatre autres vaccins antigrippaux

(Fluarix Tetra, Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra, Flucelvax) qui disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant peuvent être utilisés.

Pour accompagner le déploiement de cette vaccination, la HAS recommande que soient développés des supports d'information adaptés aux différents professionnels de santé impliqués dans cette vaccination (médecins, infirmiers, pharmaciens, sage-femmes, etc.) et au grand public, notamment en milieu scolaire.

En-dessous de l'âge de 2 ans, la HAS estime que l'intégration de cette vaccination dans le calendrier des vaccinations soulève des questions d'acceptabilité et rappelle que les données disponibles dans cette tranche d'âge sur l'efficacité de la vaccination antigrippale demeurent limitées et ne permettent pas de conclure sur les bénéfices attendus chez les enfants sans comorbidités de moins de 2 ans.

La HAS rappelle que la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chaque année à partir de 6 mois pour les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée et en particulier pour les femmes enceintes (quel que soit le trimestre de la grossesse) et l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois ayant des facteurs de risque de grippe grave (personnes résidant sous le même toit, assistant(te) maternel(le), professionnels de santé et les personnes en contact régulier avec le nourrisson).

Cette recommandation vaccinale sera revue en fonction de l'évolution des connaissances disponibles, notamment au regard de nouvelles données d'utilisation à long terme sur l'efficacité et la sécurité et de la mise à disposition de nouveaux vaccins.

Table des annexes

Annexe 1.	Recommandation vaccinale antigrippale du calendrier vaccinal 2022	121
Annexe 2.	Saisine de la DGS	123
Annexe 3.	Stratégie de recherche documentaire	125
Annexe 4.	Publications non retenues	129
Annexe 5.	Liste des revues systématiques avec méta-analyse publiées entre 2017 et 2022 (hors revues systématiques Cochrane)	134
Annexe 6.	Revue systématique n'intégrant pas de méta-analyses	151
Annexe 7.	Les résultats de la revue systématique de la littérature réalisée par la HAS sur le sujet de l'impact de la vaccination tel qu'estimé par la modélisation	156
Annexe 8.	Les résultats de la revue systématique de la littérature réalisée par Boccalini <i>et al.</i>	168
Annexe 9.	Résultats de la revue systématique de la littérature des publications médico-économiques réalisée par la HAS	171

Annexe 1. Recommandation vaccinale antigrippale du calendrier vaccinal 2022

Le calendrier vaccinal 2022 précise les recommandations de vaccination contre la grippe saisonnière (2) :

Recommandations générales :

La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus.

Recommandations particulières :

La vaccination est recommandée chez les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée, à savoir :

- les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
- les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivantes :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
 - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
 - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique ;
 - dysplasies broncho-pulmonaires ;
 - mucoviscidose ;
 - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
 - insuffisances cardiaques graves ;
 - valvulopathies graves ;
 - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
 - maladies des coronaires ;
 - antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
 - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie et maladie de Charcot) ;
 - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
 - néphropathies chroniques graves ;
 - syndromes néphrotiques ;
 - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
 - diabètes de type 1 et de type 2 ;
 - maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;
 - déficits immunitaires primitifs ou acquis : pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires ; maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur ; personnes infectées par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique ;
- les personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m², sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;
- les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de forme grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée ainsi que l'entourage des personnes immunodéprimées.

Recommandations pour les professionnels :

- Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère.

- Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions, personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides) et les professionnels exposés aux virus influenza porcins et aviaires

Schéma vaccinal

Vaccins tétravalents: Fluarix Tetra[®], Influvac Tetra[®], et Vaxigrip Tetra[®].

Ages	Dose (ml)	Nombre de doses
A partir de 6 mois	0,5	1 ou 2*
A partir de 9 ans	0,5	1

*2 doses à un mois d'intervalle en primovaccination, 1 dose en rappel annuel.

Efluelda[®]

Ce vaccin dispose d'une AMM à partir de l'âge de 60 ans

Ages	Dose (ml)	Nombre de doses
60 ans et plus	0,7	1

Administration de préférence par voie intramusculaire dans le deltoïde (la voie sous-cutanée peut cependant également être utilisée).

SOUS-DIRECTION SANTÉ DES POPULATIONS ET
PRÉVENTION DES MALADIES CHRONIQUES
BUREAU DE LA SANTÉ DES POPULATIONS ET
DE LA POLITIQUE VACCINALE
Affaire suivie par : Julie Bouscaïrou
Tél. : 01 40 56 59 35
Mail : julie.bouscaïrou@santepublique.fr

Nos réf. : D.21-031713

Paris, le 12 JAN 2022

Le Directeur général de la santé

à

Madame la Présidente de la
Haute Autorité de santé

Objet : Saisine de la Haute Autorité de santé relative à la mise à jour du calendrier des vaccinations pour l'année 2022.

RJ : - Calendrier des vaccinations 2022 (texte et tableaux synoptiques)

- Note de SPF au DGS du 11 janvier 2022 sur la poursuite de l'augmentation des infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b chez les enfants âgés de moins de 5 ans en France

La publication annuelle du calendrier des vaccinations par le ministère chargé de la santé est l'occasion de mettre à jour les données relatives aux vaccins (disponibilité, arrêt de commercialisation) et aux recommandations vaccinales.

S'agissant des recommandations à actualiser, un avis de la Haute Autorité de santé est attendu notamment sur les points détaillés ci-dessous :

Concernant la coqueluche

➤ Réévaluation du schéma vaccinal du nourrisson recommandé depuis 2013

Dans une note en date du 15 octobre 2021 annexée à cette saisine, SPF réitère ses alertes à la DGS s'agissant de l'impact négatif du nouveau calendrier vaccinal sur l'épidémiologie de la coqueluche des enfants de 2 à 5 ans, en lien avec la perte rapide de la protection des nourrissons vaccinés.

Ainsi, je vous remercie de bien vouloir indiquer si le schéma recommandé depuis 2013 pour le nourrisson doit être revu (y compris chez le nourrisson immunodéprimé), et le cas échéant, les rattrapages à recommander pour les nourrissons nés à compter de 2013.

Cette réévaluation serait susceptible d'entraîner des modifications du schéma vaccinal du vaccin diphtérie, tétanos, poliomyélie et du vaccin hexavalent que je vous remercie de préciser.

➤ Vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche

En lien avec la saisine DGS en date du 21 février 2018, la position de la HAS est attendue sur la pertinence et les modalités d'une vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte (efficacité et tolérance chez la femme et le nouveau-né, nécessité de revacciner pendant une grossesse ultérieure).

14 avenue Duguesne – 75360 Paris 07 SP
Tél. 01 40 56 60 00 - www.solidarite-sante.gouv.fr

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de notre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères sociaux.
Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse dgs.santepublique.fr, ou par voie postale.
Pour en savoir plus : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/ministere-social-commissariat-ccp/>

Concernant les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b

Dans la note suscitée en date du 15 octobre 2021, SPF alerte également la DGS sur l'augmentation des méningites à *Haemophilus influenzae* de type b chez l'enfant en 2018 et 2019 (actualisation de l'analyse en cours), possiblement liée au schéma vaccinal de 2013.

Ainsi, je vous remercie de bien vouloir indiquer si le schéma recommandé depuis 2013 pour le nourrisson doit être revu (y compris chez le nourrisson immunodéprimé), et le cas échéant, les rattrapages à recommander pour les nourrissons nés à compter de 2013.

Concernant les infections invasives à méningocoque

Il est demandé à la HAS de compléter son avis du 22 juin 2021 relatif à la vaccination contre les infections invasives à méningocoque de type B par le vaccin Bexsero®, en indiquant le schéma de vaccination à recommander en primo vaccination, ainsi que les modalités de rattrapage si celui-ci est recommandé.

Concernant la grippe saisonnière

➤ Campagne de vaccination contre la grippe à Mayotte

En 2021, la circulation des virus grippaux a été observée à Mayotte à partir de début septembre et concernait notamment des souches antigéniquement différentes de celles incluses dans le vaccin Hémisphère Nord 2021-2022 mais proches des souches vaccinales présentes dans le vaccin Hémisphère Sud 2021.

Ainsi, je souhaiterais savoir si la HAS maintient sa recommandation de calquer la campagne de vaccination antigrippale à Mayotte sur celle de l'Hémisphère Nord et d'utiliser les mêmes vaccins.

➤ Vaccination des enfants sans comorbidités

La vaccination contre la grippe saisonnière des enfants, qui jouent un rôle clé dans la transmission de cette maladie, est déjà recommandée dans plusieurs pays. En plus des bénéfices directs pour les enfants à risque, plusieurs données suggèrent un impact de la vaccination des enfants sur la circulation des virus grippaux et la morbi-mortalité attribuable à la grippe. Par ailleurs, Fluenz Tetra dispose depuis 2011 d'une AMM européenne. Ses modalités d'administration (intranasale) pourraient faciliter l'adhésion des parents et l'organisation de campagnes à grande échelle.

Je souhaite disposer de l'avis de la HAS sur l'intérêt de vacciner les enfants sans comorbidités contre la grippe saisonnière et, le cas échéant, ses modalités (âges à cibler, etc.).

S'agissant de l'édition 2022 du calendrier des vaccinations, le document joint est une version provisoire en format Word comportant des modifications apparentes. Les demandes de précisions figurent sous forme de commentaires.

Pour tenir compte de l'impact de l'épidémie à Covid 19 sur votre charge de travail, j'accepte votre demande de reporter votre avis sur le projet de calendrier des vaccinations 2022 à la séance de la CTV du 5 avril 2022 au lieu de celle de février, à l'exception de la vaccination contre la grippe des enfants sans comorbidités pour laquelle il est attendu un avis de la HAS au dernier trimestre 2022.

Mes services restent à votre disposition pour tout complément d'information.



Jérôme SALOMON

Annexe 3. Stratégie de recherche documentaire

Bases de données bibliographiques automatisées

- Medline (National Library of Medicine, États-Unis)
- Embase
- INAHTA Database
- Cairn
- Science direct
- Cochrane library
- Lissa

Tableau 27 Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude / sujet / Termes utilisés	Période de recherche	Nbre de références
Expériences et recommandations internationales		
(("guideline"[Title] OR "recommend"[Title] OR "strateg"[Title] OR "consensus"[Title] OR "program"[Title] OR "schedule"[Title] OR "experience"[Title] OR "Policy"[Title] OR "policies"[Title]) AND (("child"[Title] OR "adolescen"[Title] "pediatr"[Title] OR "paediatr"[Title] OR "Child"[MeSH Terms]) AND ("Vaccination Coverage"[MeSH Terms] OR "epidemics/prevention and control"[MeSH Terms] OR "disease transmission, infectious/prevention and control"[MeSH Terms] OR "Immunization Programs"[MeSH Terms] OR "Mass Vaccination"[MeSH Terms] OR "Vaccination"[MeSH Terms] OR "Vaccination Hesitancy"[MeSH Terms] OR "Vaccination Coverage"[MeSH Terms] OR "Vaccination Refusal"[MeSH Terms] OR "Anti-Vaccination Movement"[MeSH Terms] OR "vaccin"[Title] OR "immunizat"[Title]) AND ("influenza, human"[MeSH Major Topic] OR "influenza"[Title] OR "flu"[Title])))	01/2012-06/2022	211
Fardeau de la maladie en France		
("influenza, human"[MeSH Major Topic] OR "influenza"[Title] OR "flu"[Title]) AND ("Cost of Illness"[MeSH Terms] OR "Global Burden of Disease"[MeSH Terms] OR "burden"[Title]) AND ("France"[MeSH Terms] OR "France"[Title/Abstract])	06/2022	37
Aspects économiques		
("child"[Title] OR "pediatr"[Title] OR "paediatr"[Title] OR "Child"[MeSH Terms]) AND ("Vaccination Coverage"[MeSH Terms] OR "epidemics/prevention and control"[MeSH Terms] OR "disease transmission, infectious/prevention and control"[MeSH Terms] OR "Immunization Programs"[MeSH Terms] OR "Mass Vaccination"[MeSH Terms] OR "Vaccination"[MeSH Terms] OR "Vaccination Hesitancy"[MeSH Terms] OR "Vaccination Coverage"[MeSH Terms] OR "Vaccination Refusal"[MeSH Terms] OR "Anti-Vaccination Movement"[MeSH Terms] OR "vaccin"[Title] OR "immunizat"[Title]) AND ("influenza, human"[MeSH Major Topic] OR "influenza"[Title] OR "flu"[Title]) AND ("Cost-Benefit Analysis"[MeSH Terms] OR "Economics"[MeSH Terms] OR "Costs and Cost Analysis"[MeSH Terms] OR "economics, medical"[MeSH Terms] OR "economics, pharmaceutical"[MeSH Terms] OR "cost"[Title] OR "econom"[Title]))	06/2022	305
Méta analyses, revues systématiques		
("child"[Title] OR "pediatr"[Title] OR "paediatr"[Title] OR "Child"[MeSH Terms]) AND ("Vaccination Coverage"[MeSH Terms] OR "epidemics/prevention and control"[MeSH Terms] OR "disease transmission, infectious/prevention and control"[MeSH Terms] OR "Immunization Programs"[MeSH Terms] OR "Mass	01/2002-06/2022	89

Type d'étude / sujet / Termes utilisés	Période de recherche	Nbre de références
Vaccination"[MeSH Terms] OR "Vaccination"[MeSH Terms] OR "Vaccination Hesitancy"[MeSH Terms] OR "Vaccination Coverage"[MeSH Terms] OR "Vaccination Refusal"[MeSH Terms] OR "Anti-Vaccination Movement"[MeSH Terms] OR "vaccin*"[Title] OR "immunizat*"[Title]) AND ("influenza, human"[MeSH Major Topic] OR "influenza"[Title] OR "flu"[Title]) AND ("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "quantitative review"[Title/Abstract] OR "pooled analysis"[Title/Abstract])		
Efficacité		
("child*"[Title] OR "pediatr*"[Title] OR "paediatr*"[Title] OR "Child"[MeSH Terms] OR "Adolescent"[MeSH Major Topic]) AND ("Vaccination Coverage"[MeSH Terms] OR "epidemics/prevention and control"[MeSH Terms] OR "disease transmission, infectious/prevention and control"[MeSH Terms] OR "Immunization Programs"[MeSH Terms] OR "Mass Vaccination"[MeSH Terms] OR "Vaccination"[MeSH Terms] OR "Vaccination Hesitancy"[MeSH Terms] OR "Vaccination Coverage"[MeSH Terms] OR "Vaccination Refusal"[MeSH Terms] OR "Anti-Vaccination Movement"[MeSH Terms] OR "vaccin*"[Title] OR "immunizat*"[Title]) AND ("Influenza Vaccines"[Mesh] OR "influenza, human"[MeSH Major Topic] OR "influenza"[Title] OR "flu"[Title]) AND ("Vaccine Efficacy"[MeSH Terms] OR "Efficiency"[MeSH Terms] OR "relative biological effectiveness"[MeSH Terms] OR ("effectiv*"[Title] OR "efficac*"[Title] OR "efficien*"[Title]))	01/2002-06/2022	490
Sécurité tolérance		
("influenza vaccines/adverse effects"[MeSH Major Topic] AND ("child*"[Title] OR "pediatr*"[Title] OR "paediatr*"[Title] OR "Child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]) OR ("Vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccin*"[Title] OR "immunizat*"[Title]) AND ("child*"[Title] OR "pediatr*"[Title] OR "paediatr*"[Title] OR "Child"[MeSH Terms]) AND ("influenza, human"[MeSH Major Topic] OR "influenza"[Title] OR "flu"[Title]) AND ("Safety"[MeSH Terms] OR "Patient Safety"[MeSH Terms] OR "Adverse Drug Reaction Reporting Systems"[MeSH Terms] OR "Drug Tolerance"[MeSH Terms] OR "Safety"[Title] OR "safe"[Title] OR "tolerability"[Title] OR "tolerance"[Title] OR "adverse"[Title]))	01/2002-07/2022	558
Acceptabilité		
("child*"[Title] OR "pediatr*"[Title] OR "paediatr*"[Title] OR "Child"[MeSH Terms] OR "Adolescent"[MeSH Terms]) AND ("Vaccination Coverage"[MeSH Terms] OR "epidemics/prevention and control"[MeSH Terms] OR "Influenza Vaccines"[MeSH Major Topic] OR "disease transmission, infectious/prevention and control"[MeSH Terms] OR "Immunization Programs"[MeSH Terms] OR "Mass Vaccination"[MeSH Terms] OR "Vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccin*"[Title] OR "immunizat*"[Title]) AND ("Vaccination Hesitancy"[MeSH Terms] OR "Vaccination Refusal"[MeSH Terms] OR "Anti-Vaccination Movement"[MeSH Terms] OR "barrier*"[Title] OR "hesit*"[Title] OR "refus*"[Title] OR "accept*"[Title]) AND ("influenza, human"[MeSH Major Topic] OR "influenza"[Title] OR "flu"[Title]))	01/2002-07/2022	112
Vaccination antigrippale itérative		
("Vaccination Coverage"[MeSH Terms] OR "epidemics/prevention and control"[MeSH Terms] OR "disease transmission, infectious/prevention and control"[MeSH Terms] OR "Immunization Programs"[MeSH Terms] OR "Mass Vaccination"[MeSH Terms] OR "Vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccin*"[Title] OR "immunizat*"[Title]) AND ("Influenza Vaccines"[Mesh] OR "influenza, human"[MeSH Major Topic] OR "influenza"[Title] OR "flu"[Title]) AND repeat*[title/abstract] OR prior*[title/abstract]	01/2002-11/2022	74

Type d'étude / sujet / Termes utilisés	Période de recherche	Nbre de références
Refusal"[MeSH Terms] OR "Anti-Vaccination Movement"[MeSH Terms] OR "barrier"[Title] OR "hesit"[Title] OR "refus"[Title] OR "accept"[Title]) AND ("influenza, human"[MeSH Major Topic] OR "influenza"[Title] OR "flu"[Title])		

1 870 références ont été obtenues

Une veille bibliographique a été maintenue sur le sujet jusqu'en septembre 2022.

Les sites Internet internationaux cités ci-dessous ont été explorés afin d'identifier les recommandations et rapports pertinents :

- Académie nationale de médecine
- Advisory Committee on Immunization Practices US - ACIP
- Agence de la santé publique du Canada
- Agence Européenne des Médicaments
- Agence nationale de sécurité du médicament – ANSM
- Agency for Healthcare and Research Quality
- Australian Commission on Safety and Quality in Health Care
- Australian Technical Advisory Group on Immunisation AUS – ATAGI
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
- Canadian Pediatric Society
- Comité consultatif national d'éthique CCNE
- Centers for Disease Control and Prevention – CDC
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
- Centre for Reviews and Dissemination databases - CRD
- Clinicals trials
- CISMef
- *Collège National des Généralistes Enseignants* CNGE
- Cochrane library
- Comité consultatif national de l'immunisation CA – CCNI
- Conseil supérieur de la santé – Belgique
- Department of health - Australian government
- European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC
- European medicines agency - EMA
- Eurosurveillance
- Food and Drug Administration – FDA
- Government of Canada
- Haut conseil de la santé publique – HCSP
- Institut national de la santé et de la recherche médicale INSERM
- Institut national de santé publique du Québec INSPQ
- Institut de recherche et de documentation en économie de la santé – IRDES

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation – UK - JCVI
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA
- Ministère des Solidarités et de la Santé – France
- Ministry of health - New Zealand
- National Advisory Committee on Immunization CA - NACI
- National Health Services - NHS
- National Immunization Technical Advisory Groups - NITAG
- National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
- National Institutes of Health – NIH
- *Norwegian Institute of Public Health* NIPH
- Public health England - PHE
- Robert Koch Institute STIKO ALL
- Santé Canada
- Santé publique France – SPF
- Santé publique Ontario
- Strategic Advisory Group of Experts on Immunization - SAGE
- Finnish Institute for Health and Welfare THL
- Vaccine
- World Health Organization - WHO

Annexe 4. Publications non retenues

Tableau 28 Revues systématiques non retenues et motif de rejet

Auteur	Type	Motif de rejet	Titre , source
2022 Chung	Étude observationnelle	Exclusion mélange adultes et jeunes	Interim Estimates of 2021–22 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness — United States, February 2022 Morbidity and Mortality Weekly Report, Weekly / Vol. 71 / No. 10, March 11, 2022
2021 Lunny	Revue systématique sans méta-analyse	Non retenue car efficacité évaluée uniquement chez l'adulte	Safety and effectiveness of dose-sparing strategies for intramuscular seasonal influenza vaccine: a rapid scoping review BMJ Open;11(9):e050596
2020 Wildenbeest	Revue systématique	Exclusion car publication en allemand	[Effectiveness of vaccination against influenza in children: is it time for another policy?] Ned Tijdschr Geneeskd;164
2020 Yang	Revue systématique avec méta-analyse	Exclusion car n'analyse pas les résultats chez l'enfant	Effectiveness, immunogenicity, and safety of influenza vaccines with MF59 adjuvant in healthy people of different age groups: A systematic review and meta-analysis Medicine (Baltimore);99(7):e19095
2018 Feng	Revue systématique avec méta-régression	Exclusion, hors sujet (évaluation des facteurs qui pourraient affecter les estimations de l'efficacité vaccinale générées à partir d'études cas-contrôle test négatif)	Estimating Influenza Vaccine Effectiveness With the Test-Negative Design Using Alternative Control Groups: A Systematic Review and Meta-Analysis Am J Epidemiol;187(2):389-397
2018 European Centre for Disease Prevention and Control	Revue systématique avec méta-régression	Exclusion car ne concerne que l'adulte	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 (ECDC TECHNICAL REPORT)
2018 Young	Revue systématique avec méta-analyse	Exclusion car ne sépare pas les adultes des enfants dans l'analyse Ne précise pas si enfant sont avec ou sans comorbidité	Duration of Influenza Vaccine Effectiveness: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Test-Negative Design Case-Control Studies J Infect Dis;217(5):731-741

Auteur	Type	Motif de rejet	Titre , source
2016 Caspard	Revue systématique sans méta-analyse	Exclusion car version actualisée publiée en 2017	A systematic review of the efficacy of live attenuated influenza vaccine upon revaccination of children Hum Vaccin Immunother;12(7):1721-7
2015 Su			Estimating influenza vaccine effectiveness using routine surveillance data among children aged 6-59 months for five consecutive influenza seasons Int J Infect Dis;30:115-21
2014 Ambrose	Revue systématique sans méta-analyse	Exclusion car ancien	Efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza illness in children as a function of illness severity Vaccine;32(43):5546-8
2014 Prutsky	Revue systématique avec méta-analyse	Exclusion car ancien	Assessing the evidence: live attenuated influenza vaccine in children younger than 2 years. A systematic review Pediatr Infect Dis J;33(4):e106-15
2014 Ambrose	Revue systématique sans méta-analyse	Exclusion car ancien	Efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza illness in children as a function of illness severity Vaccine;32(43):5546-8
2013 Centers for Disease Control and Prevention		Exclusion car ancien	Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness--United States, January 2013 MMWR Morb Mortal Wkly Rep;62(2):32-5
2013 Falkenhorst	Revue systématique avec méta-analyse	Exclusion car ancien	Background paper to the recommendation for the preferential use of live-attenuated influenza vaccine in children aged 2-6 years in Germany Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz;56(11):1557-64
2013 Heikkinen	Revue systématique sans méta-analyse	Exclusion car ancien	Effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccine against all-cause acute otitis media in children Pediatr Infect Dis J;32(6):669-74
2013 Lukšić	Revue systématique avec méta-analyse	Exclusion car ancien	Effectiveness of seasonal influenza vaccines in children -- a systematic review and meta-analysis Croat Med J;54(2):135-45

Auteur	Type	Motif de rejet	Titre , source
2012 Ambrose	Revue systématique avec méta-analyse	Exclusion car ancien	The efficacy of intranasal live attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: a meta-analysis of 8 randomized controlled studies Vaccine;30(5):886-92
2012 DiazGranados	Revue systématique avec méta-analyse	Exclusion car ancien	Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials Vaccine;31(1):49-57
2012 Jefferson	Revue systématique avec méta-analyse Revue Cochrane	Exclusion car ancien	Vaccines for preventing influenza in healthy children Cochrane Database of Systematic Reviews;2012(8):Cd004879
2012 Manzoli	Revue systématique sans méta-analyse	Exclusion car ancien	Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses Hum Vaccin Immunother;8(7):851-62
2012 Osterholm	-	Qualité méthodo insuffisante	Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis Lancet Infect Dis;12(1):36-44
2012 Prutsky	-	Protocole	Influenza vaccines licensed in the United States in healthy children: a systematic review and network meta-analysis (Protocol) Syst Rev;1:65

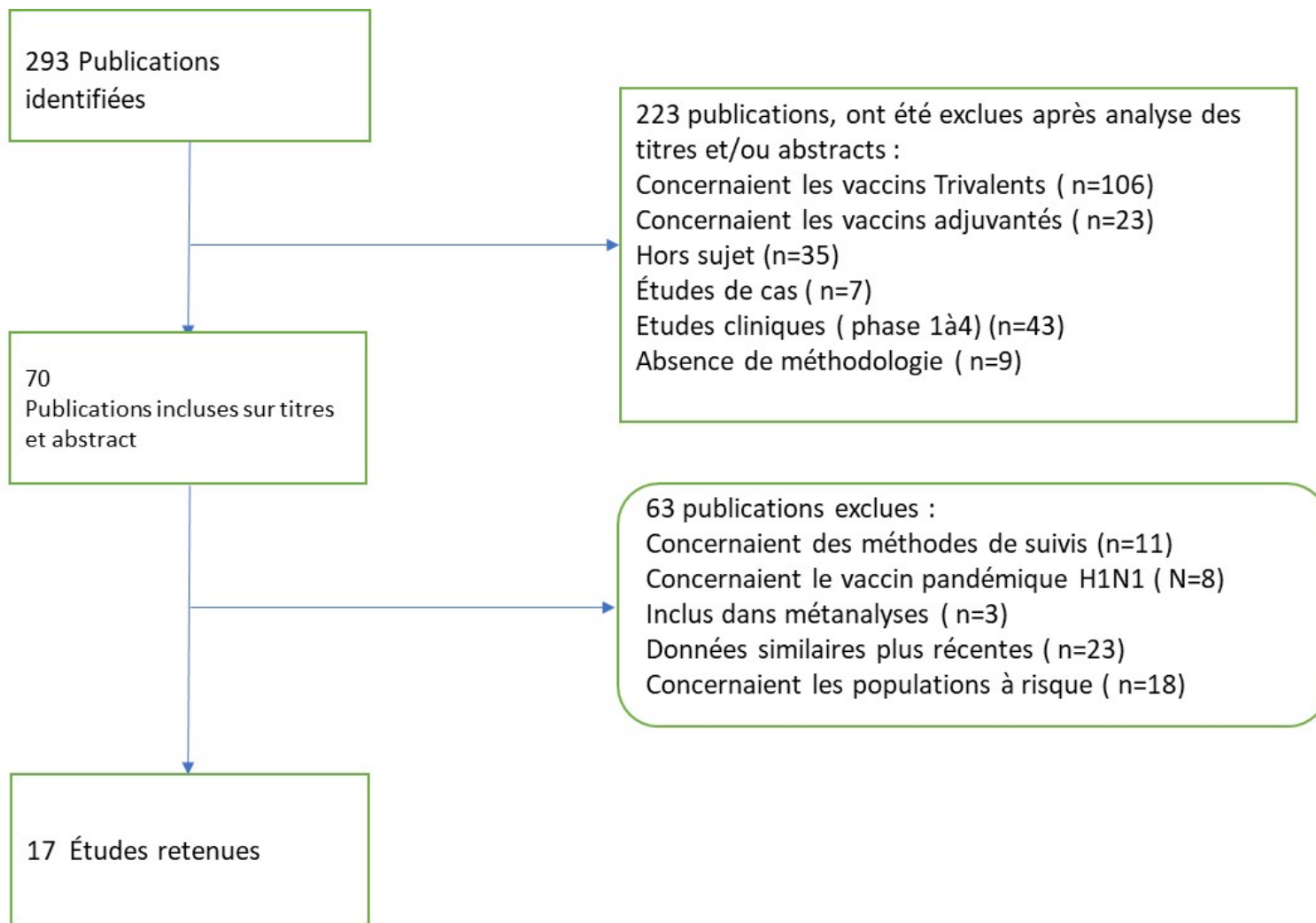


Figure 2 Logigramme (*flowchart*) de sélection de la littérature sur tolérance et sécurité de la vaccination contre la grippe saisonnière chez l'enfant

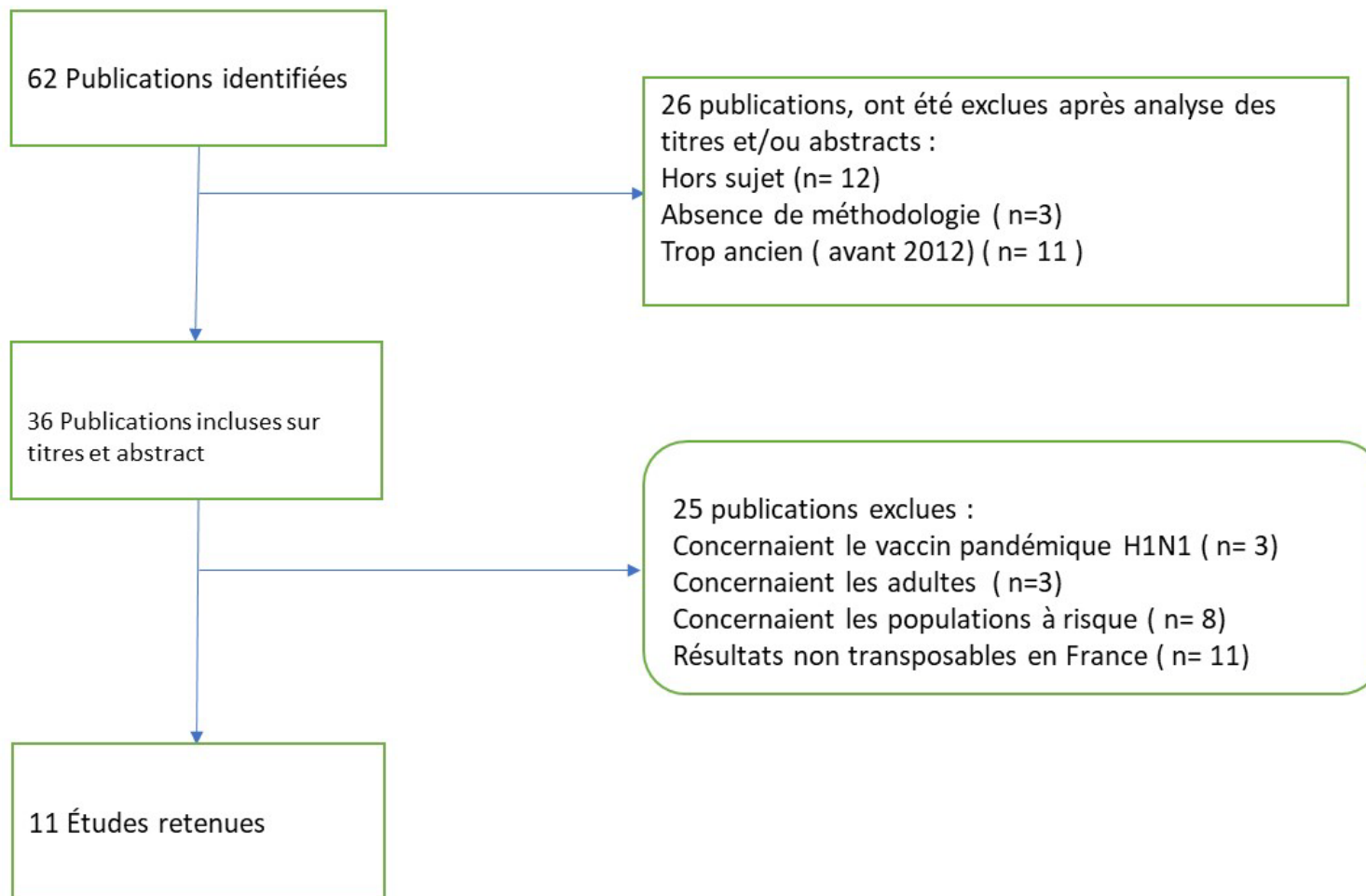


Figure 3 : Logigramme (*flowchart*) de sélection de la littérature sur l'acceptabilité de la vaccination contre la grippe saisonnière chez l'enfant

Annexe 5. Liste des revues systématiques avec méta-analyse publiées entre 2017 et 2022 (hors revues systématiques Cochrane)

Tableau 29 Revues systématiques avec méta-analyses sélectionnées (publiées postérieurement aux revues Cochrane 2017 et 2018) sur l'efficacité de la vaccination contre la grippe chez l'enfant

Année de publication, 1er auteur (réf.)	Titre, source
2022 Minozzi (92)	Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis eClinicalMedicine 2022;46: 101331
2021 Boddington (91)	Effectiveness of influenza vaccination in preventing hospitalization due to influenza in children: a systematic review and meta-analysis Clin Infect Dis;73(9):1722-1732
2021 Ferdinands (96)	Does influenza vaccination attenuate the severity of breakthrough infections? A narrative review and recommendations for further research Vaccine;39(28):3678-3695
2020 Mallory (93)	A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of LAIV4 and IIV in children aged 6 months to 17 years during the 2016-2017 season Vaccine;38(18):3405-3410
2018 Centers for Disease Control and Prevention (94)	Appendix: summary of systematic review and meta-analysis of the effectiveness of LAIV among children aged 2 through 17 years https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/2018-2019/2018-19-appendix.htm
2017 Caspard (95)	Live-attenuated influenza vaccine effectiveness in children from 2009 to 2015-2016: a systematic review and meta-analysis Hum Vaccin Immunother;12(7):1721-7
2017 Yin (97)	Systematic review and meta-analysis of indirect protection afforded by vaccinating children against seasonal influenza: implications for policy Clin Infect Dis;65(5):719-728

Tableau 30 Descriptif des revues systématiques avec méta-analyses sélectionnées (publiées postérieurement aux revues Cochrane 2017 et 2018) sur l'efficacité de la vaccination contre la grippe chez l'enfant

Année de publication, 1er auteur (réf.)	Impact de la vaccination évaluée et critères d'évaluation	Commentaire
2022 Minozzi (92)	Direct : impact de la vaccination des enfants < 18 ans sur : - hospitalisation liée à la grippe - mortalité liées à la grippe - otite moyenne aiguë liée à la grippe - syndrome grippal	Types de vaccins : trivalent, tétravalent 58 études publiées entre 1992 et 2018 7 études en commun avec la revue Cochrane de 2018 (88) et 4 avec celle de 2017 (89)
2021 Boddington (91)	Direct : impact de la vaccination des enfants sur : - hospitalisation liée à la grippe (confirmée en laboratoire).	Types de vaccins : trivalent, tétravalent 33 études publiées entre 2014 et 2020 1 étude en commun avec la revue Cochrane de 2018 (88) et aucune étude en commun avec la revue Cochrane de 2017 (89)

Année de publication, 1er auteur (réf.)	Impact de la vaccination évaluée et critères d'évaluation	Commentaire
		Aucune étude en commun avec les méta-analyses publiées par Minozzi (92)
2021 Ferdinands (96)	Direct : impact de la vaccination des enfants âgés de 6 mois à 17 ans sur : - fièvre liée à la grippe (définie selon les études par : $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ à $> 39,5^{\circ}\text{C}$)	Types de vaccins : tétravalent et NP 4 études publiées entre 2006 et 2019 Aucune étude en commun avec la revue Cochrane de 2018 (88) ni celle de 2017 (89) Aucune étude en commun avec les méta-analyses publiées par Minozzi (92)
2020 Mallory (93)	Direct : impact de la vaccination sur : - grippe confirmée en laboratoire chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans	Types de vaccins : trivalent, tétravalent 5 études publiées entre 2016 et 2019 Aucune étude en commun avec la revue Cochrane de 2018 (88) ni celle de 2017 (89) Aucune étude en commun avec les méta-analyses publiées par Minozzi (92)
2018 Centers for Disease Control and Prevention (94)	Direct : impact de la vaccination chez les enfants âgés de 2 à 17 ans sur : - grippe confirmée en laboratoire	Types de vaccins : trivalent 15 études publiées entre 2014 et 2017 Aucune étude en commun avec la revue Cochrane de 2018 (88) ni celle de 2017 (89) Aucune étude en commun avec les méta-analyses publiées par Minozzi (92)
2017 Caspard (95)	Direct : impact de la vaccination sur : - grippe confirmée en laboratoire	Types de vaccins : monovalent, trivalent, tétravalent 24 études publiées en 2011 et 2016 Aucune étude en commun avec la revue Cochrane de 2018 (88) ni celle de 2017 (89) Aucune étude en commun avec les méta-analyses publiées par Minozzi (92)
2017 Yin (97)	Indirect : impact de la vaccination des enfants âgés de 6 mois à 17 ans sur : - grippe dans la même communauté (écoles ou foyer parental et fratrie)	Types de vaccins : monovalent, bivalent, trivalent, tétravalent 7 études publiées entre 2003 et 2010 1 étude en commun avec la revue Cochrane de 2018 (88) et aucune étude en commun avec la revue Cochrane de 2017 (89) 1 étude en commun avec les méta-analyses publiées par Minozzi (92)

Tableau 31 Résultats des revues systématiques avec méta-analyses sélectionnées sur l'efficacité de la vaccination contre la grippe chez l'enfant

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères d'impact direct, indirect	Critères de qualité	Résultats
2022 Minozzi (92) Revue systématique avec méta-analyse	Direct : Impact de la vaccination des enfants < 18 ans sur : - hospitalisation - mortalité - syndrome grippal - otite moyenne aiguë - événements indésirables	Points forts : - Sélection essais randomisés - Grippe confirmée en laboratoire - Comparaison vs placebo ou absence de vaccination - Inclut des essais sur au moins les 10 dernières années - Précise les études non retenues et le motif de rejet - Précise la période de recherche doc : 1991-2020 - Évalue les risques de biais des études Points faibles : - Ne précise pas les "p" statistiques ni pour les RR, ni pour les tests d'hétérogénéité - Ne fixe pas un nombre limite min. de sujet inclus pour les essais retenus - Ne précise pas si le schéma vaccinal est complet Sélection des études : - 13 439 publications identifiées chez l'enfant et l'adulte - 220 ECR identifiés publiés entre 1988 et 2020 - Inclut des enfants en bonne santé et des enfants avec comorbidités (maladie respiratoire chronique, cancer, immunodépression) mais sépare les analyses - 58 ECR chez l'enfant en bonne santé publiés entre 1992 et 2020 : (<= 5 ans à 18 ans) - Vaccins : trivalents inactivé (n=34) et vivant atténué (n=16) ; vaccins tétravalents : inactivé (n=6)	Synthèse résultats méta-analyses : – Grippe confirmée en laboratoire : – les vaccins trivalents inactivés sont plus efficaces que le placebo, chez les enfants < 18 ans et chez ceux ≤ 5 ans (bon niveau de preuve). – L'hétérogénéité des méta-analyses concernant les vaccins trivalents vivants atténués étant très élevée, les résultats sont interprétables chez les enfants < 18 ans et chez ceux ≤ 5 ans. – Le vaccin tétravalent inactivé est plus efficace que le placebo chez les enfants < 18 ans et chez ceux ≤ 5 ans (haut niveau de preuve). – Syndrome grippal : – les vaccins trivalents inactivés sont plus efficaces que le placebo, chez les enfants < 18 ans mais pas chez ceux ≤ 5 ans. – Les vaccins trivalents vivants atténués sont plus efficaces que le placebo chez les enfants < 18 ans (niveau de preuve modéré). – Otites moyennes aiguës, hospitalisation, décès : – Aucun des vaccins (trivalent inactivé, trivalent vivant atténué, tétravalent inactivé) ne s'est avéré plus efficace que le placebo. Analyses par vaccin : – Trivalent inactivé vs placebo – Grippe confirmée en laboratoire, tous âges (8 ECR) : RR : 0,60 (IC95 % : 0,48-0,76) I2 : 31 % ; âge ≤ 5 ans (8 ECR) : 0,65 (IC95 % : 0,51-0,82) I2 : 32 % – Syndrome grippal, tous âges (6 ECR) : RR : 0,61 (IC95 % : 0,44-0,84) I2 63 % ; âge ≤ 5 ans (3 ECR) : RR : 0,58 (IC95 % : 0,33-1,01) I2 : 79 %

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères d'impact direct, indirect	Critères de qualité	Résultats
			<ul style="list-style-type: none"> – Otite moyenne aiguë, tous âges (3 ECR) : RR : 1,02 (IC95 % : 0,78-1,34), I2 : 52 % ; âge ≤ 5 ans (3 ECR) : RR : 1,02 (IC95 % : 0,78-1,34), I2 : 52 % – Décès, tous âges (3 ECR) : RR : 0,90 (IC95 % : 0,11-7,43), I2 : 0 % ; âge ≤ 5 ans (3 ECR) : RR : 0,90 (IC95 % : 0,11-7,43), I2 : 0 % – Hospitalisation, tous âges (5 ECR) : RR : 1,03 (IC95 % : 0,59-1,78) I2 : 46 % ; âge ≤ 5 ans (5 ECR) : RR : 1,03 (IC95 % : 0,59-1,78) I2 : 46 % – Trivalent vivant atténué vs placebo – Grippe confirmée en laboratoire, tous âges (11 ECR) : RR : 0,29 (IC95 % : 0,18-0,47) I2 : 94 % ; âge ≤ 5 ans : RR : 0,30 (IC95 % : 0,18-0,51) I2 : 96 % – Syndrome grippal, tous âges (7 ECR) : RR : 0,72 (IC95 % : 0,57-0,90) I2 : 71 % – Otite moyenne aiguë, tous âges (7 ECR) : RR : 0,59 (IC95 % : 0,30-1,16) I2 : 83 % ; âge ≤ 5 ans (5 ECR) : RR : 0,33 (IC95 % : 0,13-0,81) I2 : 87 % – Décès, tous âges (3 ECR) : RR : 1,51 (IC95 % : 0,25-9,21) I2 : 0 % ; âge ≤ 5 ans (2 ECR) : RR : 1,09 (IC95 % : 0,12-9,79) I2 : 0 % – Hospitalisation, tous âges (3 ECR) : RR : 1,02 (IC95 % : 0,58-1,80) NS, I2 : 17,61 % ; âge ≤ 5 ans (2 ECR) : RR : 1,51 (IC95 % : 0,67-3,41) NS, I2 : 0 % – Tétravalent inactivé versus placebo – Grippe confirmée en laboratoire, tous âges (2 ECR) : RR : 0,51 (IC95 % : 0,46-0,56) I2 0 % ; âge ≤ 5 ans (2 ECR) : RR : 0,51 (IC95 % : 0,46-0,56) I2 : 0 % – Décès, tous âges (2 ECR) : RR : 1,17 (IC95 % : 0,10-13,37) I2 : 58 % ; âge ≤ 5 ans (2 ECR) : RR : 1,17 (IC95 % : 0,10-13,37) I2 : 58 %

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères d'impact direct, indirect	Critères de qualité	Résultats
			<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisation, tous âges (2 ECR) : RR : 1,00 (IC95 % : 0,23-4,39) I2 : 0 % ; âge ≤ 5 ans (2 ECR) : RR : 1,00 (IC95 % : 0,23-4,39) I2 : 0 % - Trivalent Inactivé vs vivant atténue - Grippe confirmée en laboratoire, tous âges (3 ECR) : RR : 0,51 (IC95 % : 0,40-0,66) I2 : 50 % ; âge ≤ 5 ans (2 ECR) : RR : 0,45 (IC95 % : 0,38-0,54) I2 : 0 % - Syndrome grippal, tous âges (3 ECR) : RR : 1,11 (IC95 % : 0,98-1,26) I2 : 0 % ; âge ≤ 5 ans (2 ECR) : RR : 1,11 (IC95 % : 0,97-1,26) I2 : 0 % - Hospitalisation, tous âges (3 ECR) : RR : 1,08 (IC95 % : 0,85-1,36) I2 : 0 % ; âge ≤ 5 ans (2 ECR) : RR : 1,09 (IC95 % : 0,86-1,38) I2 : 0 % - Vaccin inactivé : trivalent vs tétravalent - Décès, tous âges (4 ECR) : RR : 1,32 (IC95 % : 0,13-13,50) I2 : 0 %
<p>2021</p> <p>Boddington (91)</p> <p>Revue systématique avec méta-analyse</p>	<p>Direct :</p> <p>Impact de la vaccination des enfants sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nbre de cas de grippe hospitalisés (confirmé en laboratoire). 	<p>Points forts :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évalue le risque de biais des essais non-randomisés par la grille Robin-1 - Inclut des publications qui couvre plusieurs saisons de grippe saisonnière - Évalue l'hétérogénéité des études par le test de I2 - Inclut des étude cas-témoins à test négatifs - Grippe confirmée en laboratoire <p>Points faibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ne précise pas si les enfants sont avec ou sans comorbidité ; les mots clés (Enfant OU nourrisson OU pédiatrie OU préscolaire OU scolaire OU jeune OU adolescent) est en faveur d'une population tout venant - Ne précise pas les "p" statistiques de l'efficacité vaccinale dans les méta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité vaccinale sur les hospitalisations varie selon le sous-type de grippe : - tous types de grippe : 53,3 % (IC95 % : 47-59) I2 : 63 % p = 0,0001. - grippe A (8 études publiées entre 2015 et 2019) : 58,0 % (IC95 % :50-65)) I2 :62 % p = 0,0001 - grippe A/H3N2 (10 études publiées entre 2014 et 2020) : 35,8 % (IC95 % :23-46) I2 :0 % NS - grippe A/H1N1pdm09 (12 études publiées entre 2014 et 2020) : 68,7 % IC95 % : 57-77) I2 :66 % p = 0,001 - grippe B : 47,6 % (IC95 % :538-56)) I2 :18 % p = 0,0001 ► Efficacité vaccinale plus élevées au cours des saisons où les souches grippales circulantes correspondaient antigéniquement aux souches vaccinales (14 études publiées entre 2014 et 2020) : 59,3 % IC95 % : 48-68) I2 : 65 % p = 0,0001

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères d'impact direct, indirect	Critères de qualité	Résultats
		<ul style="list-style-type: none"> - Ne fait pas de sous-analyses par catégories d'âges - Ne précise pas la liste des publications exclues et leur motif de rejet - Ne rapporte pas une évaluation du risque de biais des publications incluses dans la Revue systématique - Ne précise pas la date de démarrage de la recherche doc <p>Sélection des études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 592 publications identifiées (chez l'enfant) : 37 études TDN sélectionnées publiées entre 2011 et 2019 - Pays sources des études (âges des enfants) : 9 de Hong-Kong (6-72 mois ; 6 mois-17 ans) ; 4 d'Australie (6 mois-15 ou 16 ans) ; 4 de Nouvelle-Zélande (6 mois-17 ans) ; 4 des États-Unis (6-59 mois, 6 mois-12 ou 17 ans) ; 4 du Japon (6 mois-15 ans) ; 3 de Chine (6-59 mois, 6 mois-4 ou 17 ans) ; 2 du Canada (2-17 ans) ; 2 d'Angleterre (2-16 ou 17 ans) ; 2 d'Amérique du Sud (6-24 mois, 6 mois-5 ans) ; 1 d'Italie (6 mois-16 ans), 1 d'Israël (6 mois-8 ans) et 1 de plusieurs pays (naissance-17 ans). - Comparaisons : vaccin vs placebo (13 publications) , vaccin vs absence d'intervention (9 publications) - Types de vaccin : tétravalent inactivé (9 études), trivalent inactivé (22 études), vivant atténué (3 études), multiple sans précision (5 études), non précisé (3 études) ► Références des études sélectionnées non rapportées dans la publication (biblio). ► 17 études ont été jugées comme ayant un risque sévère de biais <p>Critères d'exclusion des études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - études menées en ambulatoire ; - études contenant exclusivement des données adultes (ou des données mixtes adultes et enfants qui ne 	<ul style="list-style-type: none"> — Efficacité vaccinale sur les hospitalisations varie par type de vaccin : – vaccins vivants atténués (3 études publiées entre 2018 et 2020) : 44,3 % (IC95 % : 30-56) – vaccins inactivés (7 études publiées entre 2017 et 2020) : 67,1 % (IC95 % : 53-77) I2 : 77 % p = 0,0001 – vaccin trivalent (17 études publiées entre 2014 et 2019) : 47,5 % (IC95 % : 39-54) I2 : 40 % p = 0,009 – vaccin tétravalent 3 études publiées entre 2018 et 2019) : 50,2 % (IC95 % : 11-72) I2 : 87 % p = 0,0001 <p>► La vaccination antigrippale offre une protection globale modérée en ce qui concerne les hospitalisations associées à la grippe chez l'enfant.</p>

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères d'impact direct, indirect	Critères de qualité	Résultats
		<p>pouvaient pas être séparées, ou lorsque les estimations pour les enfants ne pouvaient pas être estimées) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - estimations provisoires remplacées par un rapport final ; - études qui ont évalué le vaccin monovalent pandémique 2009. Les études qui ont évalué la grippe - les EV contre l'admission en réanimation ou le décès ont également été exclus en raison du petit nombre (n=2) 	
<p>2021</p> <p>Ferdinands (96)</p> <p>Revue systématique avec méta-analyse</p>	<p>Direct :</p> <p>Impact de la vaccination des enfants âgés de 6 mois à 17 ans sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - risque de fièvre liée à la grippe (définie selon les études par : $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ à $> 39,5^{\circ}\text{C}$) 	<p>Points forts :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grippe confirmée en laboratoire - Comparaison versus placebo ou absence de vaccination - Précise la période de recherche doc : 2000-2019 - Inclut des études qui sont sur plusieurs saisons de grippe saisonnière <p>Points faibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inclut des études observationnelles en plus des essais randomisés dans les méta-analyses - Ne précise pas la liste des publications exclues et leur motif de rejet - Ne rapporte pas une évaluation du risque de biais des publications incluses <p>Sélection des études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 314 publications identifiées (chez adultes et chez l'enfant) - 3 ECR et 1 étude observationnelle sélectionnés chez l'enfant publiées entre 2006 et 2019 : multi-pays pour 2 ECR, Japon pour l'étude observationnelle, pays NP pour 1 ECR. - Vaccin tétravalent dans 1 ECR, NP dans les 3 autres ECR 	<p>OR fièvre avec grippe confirmée en laboratoire (multisaisons : 2000-2001, 2009-2010, 2010-2011, 2011-2014) : 0,55 (IC95 % : 0,42-0,71) I2 : 0 %</p>

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères d'impact direct, indirect	Critères de qualité	Résultats
2020 Mallory (93) Revue systématique avec méta-analyse	Direct : Impact de la vaccination sur : - prévention de la grippe confirmée en laboratoire chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans - comparaison des vaccins vivants atténués (tétravalent ou trivalent)	Points forts : - Inclut des études cas-contrôle à test négatif - Grippe confirmée en laboratoire Points faibles : - Ne fixe pas de nombre minimum de sujets dans les études incluses - p statistique des résultats des méta-analyses non précisés - Une seule saison grippale (2016-2017) Sélection des études : - 207 publications identifiées chez l'enfant - 5 sélectionnées chez l'enfant (6 mois-17 ans) publiées entre 2017 et 2019 : Allemagne (n=1), États-Unis (n=1), Royaume-Uni (n=1), Canada (n=1), Finlande (n=1). - Aucun essai randomisé - Vaccins trivalents inactivés, tétravalents inactivés, tétravalents vivants atténués	– Efficacité du vaccin vivant atténué tétravalent EV (grippe A+B) : 99 % (IC95 % : 46 %-82 %) ; I2 NS EV (grippe A/H3N2) : 51 % (IC95 % : 33 %-64 %) ; I2 NP EV (grippe B) : 73 % (IC95 % : 27 %-94 %) ; I2 NP – Efficacité du vaccin vivant atténué trivalent EV (grippe A+B) : 47% (IC95 % : 29 %-61 %) ; I2 NS EV (grippe A/H3N2) : 46 % (IC95 % : 33 %-56 %) ; I2 NP EV (grippe A+B) : 58 % (IC95 % : 17 %-79 %) ; I2 NP Les analyses de sensibilité restreintes aux études cas-contrôle à test négatif ne modifient pas les résultats
2018 Centers for Disease Control and Prevention (94) Revue systématique avec méta-analyse	Direct : Impact de la vaccination sur : - prévention de la grippe confirmée en laboratoire chez les enfants âgés de 2 à 17 ans - comparaison des vaccins vivants atténués (tétravalent ou trivalent) et des vaccins inactivés	Points forts : - Critères d'inclusions et d'exclusion bien décrits - Inclusion des études par deux lecteurs indépendants (consensus pour les désaccords) - Plusieurs saisons grippales (2011-2017) Qualité des études évaluées par grille standardisée (ROBINS-I) - Vaccin vivant atténué vs placebo vs absence de vaccination - Grippe confirmée en laboratoire (y compris les infections grippales diagnostiquées en ambulatoire ou les hospitalisations liées à la grippe) Points faibles : - méta-analyse sur les études observationnelles uniquement	– Efficacité du vaccin vivant atténué vs absence de vaccination sur la prévention de la grippe (A ou B) : EV : 45 % (IC95 % : 32 %-56 %), OR : 0,55 (IC95 % : 0,44-0,68), [I2 : 61 % p < 0,01] – Efficacité du vaccin vivant atténué vs vaccin inactivé sur la prévention de la grippe B : OR : 0,55 (IC95 % : 0,27-1,12) [I2 : 61 % p = 0,04] – Efficacité du vaccin vivant atténué vs vaccin inactivé sur la prévention de la grippe A (H3N2) : OR : 1,01 (IC95 % : 0,73-1,38) NS [I2 : 9 % NS] ECR sur 3 saisons (2012-2015), vaccin vivant atténué vs inactivé : – RR de grippe A ou B : 0,97 (IC95 % : 0,71-1,34)

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères d'impact direct, indirect	Critères de qualité	Résultats
		<p>- 4 méta-analyses sur 7 concernent la grippe H1N1 ECRs : présentation uniquement descriptive, vaccins trivalents : vivant atténué vs inactivé, 1 ECR sur la grippe H1N1</p> <p>Sélection des études :</p> <p>- 1 138 publications identifiées (chez l'enfant âgé de 2 à 17 ans)</p> <p>- 18 inclus : 2 ECR en grappe (Canada) et 16 études observationnelles (10 aux États-Unis, 3 au Royaume-Uni, 2 au Canada, 1 en Allemagne)</p> <p>- 15 études observationnelles sur 16 sont une étude cas-témoin à test négatif</p>	<p>— RR relatif de grippe A : 1,62 (IC95 % : 1,02-2,59) ► les auteurs précisent que la significativité est principalement liée à la saison 2012-2013 à prédominance H3N2)</p> <p>— RR de grippe B : 0,66 (IC95 % : 0,46-0,96) S (les auteurs précisent que la significativité est principalement liée à la saison 2013-2014)</p>
2018 Jefferson (88) Revue systématique avec méta-analyse Revue Cochrane	<p>Direct :</p> <p>- Impact de la vaccination sur :</p> <p>- grippe confirmée en laboratoire</p> <p>- syndrome grippal</p> <p>- otite moyenne aiguë</p> <p>- infection respiratoire</p> <p>- hospitalisation pour otite</p> <p>décès lié à grippe</p> <p>- traitement médicamenteux</p> <p>Indirect :</p> <p>Impact de la vaccination sur :</p> <p>- absentéisme scolaire</p> <p>- arrêt de travail</p> <p>- consultations MG</p>	<p>Points forts :</p> <p>- Inclut des études cas-contrôle à test négatif</p> <p>- Grippe confirmée en laboratoire</p> <p>- Comparaison chez les enfants sans comorbidité d'âge < 16 ans : vaccination (vivant atténué, inactivé) vs placebo vs absence de vaccination</p> <p>- Analyse séparément les ECR, les études cas-contrôle</p> <p>Points faibles :</p> <p>- néant</p> <p>Sélection des études :</p> <p>- 8 814 publications identifiées (chez adultes et chez l'enfant)</p> <p>- Publication sélectionnées chez l'enfant sans comorbidité : 18 ECR + essai comparatif contrôlé publiés entre 1986 et 2009 ; 11 études cas-contrôle publiées en 2002 et 2006 ; 17 études de cohortes publiées entre 1982 et 2006.</p> <p>- ECR + essai comparatif contrôlé : enfants ≥ 2 ans en majorité ; pays-continent : États-Unis, ouest de l'Europe, Russie et Bangladesh.</p> <p>- 6 ECR ont un faible risque de biais, 5 ECR ont un risque</p>	<p>► Comparativement au placebo ou l'absence de vaccination :</p> <p>Efficacité vaccins vivants atténués : réduction de 18 % à 4 % de la proportion d'enfants ayant une grippe confirmée (niveau de preuve modérée) ; et de 17 % à 12 % de la proportion d'enfant ayant un syndrome grippal (niveau de preuve faible). ► Il a été estimé qu'il faudrait vacciner 7 enfants pour prévenir la grippe chez 1 enfant ; et 20 enfants pour prévenir le syndrome grippal chez 1 enfant</p> <p>Efficacité vaccins inactivés : réduction du risque de grippe de 30 % à 11 % (niveau de preuve élevé) ; et de 28 % à 20 % pour le syndrome grippal (niveau de preuve modérée) ► Il a été estimé qu'il faudrait vacciner 5 enfants pour prévenir la grippe chez 1 enfant ; et 12 enfants pour prévenir le syndrome grippal chez 1 enfant. Le risque d'otite moyenne aiguë n'est pas différent entre les enfants vaccinés et les enfants non vaccinés (31 % vs 27 %, niveau de preuve modéré). Insuffisance de données disponibles pour évaluer l'absentéisme scolaire en raison des données probantes de très faible certitude d'une étude. Aucune donnée en ce qui concerne l'absentéisme au travail des parents.</p> <p>► Tous types de vaccin</p> <p>— Risque de grippe (confirmée en laboratoire)</p>

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères d'impact direct, indirect	Critères de qualité	Résultats
		<p>de biais modéré, 5 ECR ont un risque élevé de biais, 1 ECR fourni des données sur 2 saisons (1ère saison faible risque de biais ; 2ème saison risque de biais élevé).</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 études cas-contrôle ont un faible risque de biais, 4 études cas-contrôle ont un risque de biais modéré, 3 études cas-contrôle ont un risque élevé de biais - 2 études de cohorte ont un risque de biais modéré, 15 études de cohorte ont un risque élevé de biais - Vaccins trivalents inactivés ; trivalent vivant atténué <p>Comparateurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo ou absence de vaccination - Analyses stratifiées par type d'études : ECR + essais contrôlé, cohortes + études cas contrôle - Analyses stratifiées par type de vaccin : vivant atténué ; inactivé - Analyses stratifiées par symptomatologie : grippe, syndrome grippal - Analyses stratifiées par groupes d'âge disponibles (< 2 ans, < 6 ans, > 6 ans) - Autres analyses : absentéisme scolaire, infection pulmonaire, otite aiguë ► Aucune stratification par âge possible pour ces critères de jugement. 	<p>ECR, 1 et 2 doses, vaccin vivant atténué et vaccin inactivé : RR : 0,30 (IC95 % : 0,19-0,45) p < 0,0001 ; I2 : 88 % p < 0,0001</p> <ul style="list-style-type: none"> – Risque de syndrome grippal <p>ECR, 1 et 2 doses, vaccin vivant atténué et vaccin inactivé : RR 0,69 (IC95 % : 0,62-0,77) p < 0,0001 ; I2 94 % p < 0,0001</p> <p>Étude cas contrôle (9 publiées entre 2005 et 2011), âge < 6 ans : RR 0,59 (IC95 % : 0,45-0,77) p < 0,0001 ; I2 52 % p = 0,03</p> <p>Étude cas contrôle (5 publiées entre 2008 et 2011), âge compris entre 6 et 59 mois : RR 0,45 (IC95 % : 0,32-0,62) p < 0,0001 ; I2 0 %</p> <p>Étude cas contrôle (1 publiée en 2011), âge < 14 ans : RR 0,23 (IC95 % : 0,06-0,84) p = 0,03 ; I2 NA</p> <p>Étude cas contrôle (1 publiée en 2005), âge compris entre 5 et 19 ans : RR 0,76 (IC95 % : 0,07-8,66) I2 NA</p> <ul style="list-style-type: none"> – Risque d'otite moyenne aiguë <p>ECR, 1 et 2 doses, vaccin vivant atténué et vaccin inactivé : RR 1,00 (IC95 % : 0,79-1,26) I2 : 68 % p < 0,05</p> <ul style="list-style-type: none"> – Risque de surinfection respiratoire <p>ECR, 1 et 2 doses, vaccin vivant atténué & vaccin inactivé : RR 0,20 (IC95 % : 0,03-1,54) I2 : 40 % NS</p> <ul style="list-style-type: none"> – Risque d'absentéisme scolaire <p>ECR, 1 et 2 doses, vaccin vivant atténué & vaccin inactivé : RR 0,49 (IC95 % : 0,26-0,92) p = 0,03 ; I2 : 0 %</p> <ul style="list-style-type: none"> ► Vaccin vivant atténué – Risque de grippe (confirmée en laboratoire) <p>ECR, 1 ou 2 doses : RR 0,22 (IC95 % : 0,11-0,41) p < 0,0001 ; I2 : 94 % NS</p>

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères d'impact direct, indirect	Critères de qualité	Résultats
			<p>1 dose (6 ECR publiés en 1991 et 2016) : RR : 0,28 (IC95 % : 0,14-0,55) p < 0,05 ; I2 : 93 % p < 0,0001</p> <p>2 doses (2 ECR publiés entre 1998 et 2006) : RR : 0,11 (IC95 % : 0,04-0,26) p < 0,0001 ; I2 : 81 % p = 0,02</p> <p>ECR, tous âges (< 6 ans & > 6 ans) : RR : 0,24 (IC95 % : 0,14-0,41) p < 0,0001 ; I2 : 94 % p < 0,0001</p> <p>Âge < 6 ans (7 ECR publiés entre 1991 et 2007) : RR : 0,22 (IC95 % : 0,12-0,39) p < 0,0001 ; I2 94 % p < 0,0001</p> <p>Âge > 6 ans (1 ECR publié entre 1991) : RR : 0,47 (IC95 % : 0,23-0,97) p < 0,0001 ; I2 : 94 % p < 0,0001</p> <p>Âge > 6 ans (1 cohorte publiée entre 1991) : RR : 0,56 (IC95 % : 0,35-0,91) p = 0,02 ; I2 NA</p> <p>— Risque de syndrome grippal</p> <p>ECR, 1 ou 2 doses : RR : 0,69 (IC95 % : 0,60-0,80) p < 0,0001 ; I2 : 0 %</p> <p>ECR, 1 dose (2 ECR publiés en 1988 et 1991) : RR 0,64 (IC95 % : 0,18-2,22) NS ; I2 : 68 % NS</p> <p>2 doses (2 ECR publiés entre 1998 et 2006) : RR : 0,66 (IC95 % : 0,57-0,76) p < 0,0001 ; I2 : 96 % p < 0,0001</p> <p>ECR, tous âges (< 6 ans et > 6 ans) : RR : 0,67 (IC95 % : 0,62-0,72) p < 0,0001 ; I2 : 93 % p < 0,0001</p> <p>Âge < 6 ans (5 ECR publiés entre 1986 et 1996) : RR : 0,67 (IC95 % : 0,57-0,77) p < 0,0001 ; I2 : 93 % p < 0,0001</p> <p>Âge > 6 ans (8 ECR publiés entre 1986 et 2002) : RR : 0,67 (IC95 % : 0,60-0,74) p < 0,0001 ; I2 : 93 % p < 0,0001</p> <p>Âge > 6 ans (2 cohortes publiées en 1991 et 2006) : RR : 0,63 (IC95 % : 0,57-0,69) p < 0,0001 ; I2 0 %</p> <p>— Risque d'otite moyenne</p>

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères d'impact direct, indirect	Critères de qualité	Résultats
			<p>2 ECR publiés en 2006 : RR : 0,98 (IC95 % : 0,95-1,01) NS ; I2 : 0 %</p> <p>— Risque d'absentéisme scolaire</p> <p>1 ECR publié en 1996 : RR : 0,51 (IC95 % : 0,22-1,19)</p> <p>— Risque d'absentéisme au travail</p> <p>2 ECR publiés en 2006) : RR : 0,69 (IC95 % : 0,46-1,03) NS ; I2 : 86 % p = 0,01</p> <p>— Risque de prescription médicamenteuse</p> <p>1 ECR publié en 2006 : RR : 0,99 (IC95 % : 0,87-1,12) NS</p> <p>— Risque de pneumonie liée à la grippe</p> <p>2 ECR publiés en 2006 : RR : 0,76 (IC95 % : 0,59-0,98) p = 0,04 ; I2 : 68 % NS</p> <p>— Risque de consultation MG</p> <p>ECR, 1 et 2 doses : RR : 0,69 (IC95 % : 0,59-0,80) p < 0,0001 ; I2 91 % p < 0,0001</p> <p>1 dose (2 ECR publiés en 1988 et 1991) : RR : 0,64 (IC95 % : 0,18-2,23) ; I2 : 68 % NS</p> <p>2 doses (2 ECR publiés entre 1998 et 2006) : RR : 0,65 (IC95 % : 0,56-0,76) p < 0,0001 ; I2 : 91 % p < 0,0001</p> <p>— Risque de consultation MG pour pneumonie</p> <p>ECR, 1 et 2 doses : RR : 0,76 (IC95 % : 0,59-0,98) p = 0,04 ; I2 : 68 % NS</p> <p>► Vaccin inactivé</p> <p>— Risque de grippe confirmée en laboratoire</p> <p>5 ECR publiés entre 1979 et 2003 : RR : 0,36 (IC95 % : 0,28-0,48) p < 0,0001 ; I2 : 3 % NS</p>

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères d'impact direct, indirect	Critères de qualité	Résultats
			<p>ECR, tous âges (< 2 ans à > 6 ans) : RR : 0,41 (IC95 % : 0,29-0,59) p < 0,0001 ; I2 : 36 % NS</p> <p>Cohorte, tous âges (< 2 ans à > 6 ans) : RR : 0,42 (IC95 % : 0,25-0,73) p = 0 ; I2 50 % NS</p> <p>Âge < 2 ans (2 ECR publiés en 2003) : RR : 0,55 (IC95 % : 0,18-1,69) NS ; I2 : 67 % NS</p> <p>Âge < 2 ans (3 cohortes publiées en 2004) : RR : 0,63 (IC95 % : 0,27-1,47) NS ; I2 : 0 %</p> <p>Âge < 6 ans (2 ECR publiés en 1990 et 1991) : RR : 0,61 (IC95 % : 0,34-1,08) NS ; I2 : 0 %</p> <p>Âge < 6 ans (1 cohorte publiée en 2002) : RR 0,34 (IC95 % : 0,13-0,89) p = 0,03 ; I2 NA</p> <p>Âge > 6 ans (8 ECR publiés entre 1986 et 2002) : RR 0,31 (IC95 % : 0,22-0,45) p < 0,0001 ; I2 2 % NS</p> <p>Âge > 6 ans (2 cohortes publiées en 1991 et 2003) : RR 0,36 (IC95 % : 0,12-1,11) NS ; I2 87 % p = 0,01</p> <p>1 dose (1 étude cas-contrôle publiée en 1992) : RR 0,53 (IC95 % : 0,26-1,07) NS ; I2 NA</p> <p>2 doses (1 étude cas-contrôle publiée en 1992) : RR 0,44 (IC95 % : 0,18-1,10) NS ; I2 NA</p> <p>— Risque de syndrome grippal</p> <p>ECR, 1 et 2 doses : RR : 0,72 (IC95 % : 0,65-0,79) p < 0,0001 ; I2 : 44 % NS</p> <p>1 dose (2 ECR publiés en 1990 et 1991) : RR : 0,35 (IC95 % : 0,15-0,81) p = 0,01 ; I2 : 21 % NS</p> <p>2 doses (2 ECR publiés en 1993) : RR : 0,72 (IC95 % : 0,69-0,76) p < 0,0001 ; I2 : 0 %</p> <p>ECR, tous âges (< 6 ans à > 6 ans) : RR : 0,64 (IC95 % : 0,54-0,76) p < 0,0001 ; I2 : 67 % p = 0,01</p>

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères d'impact direct, indirect	Critères de qualité	Résultats
			<p>Cohorte tous âges (< 2 ans à > 6 ans) : RR : 0,53 (IC95 % : 0,42-0,67) p < 0,0001 ; I2 : 62 % p < 0,0001</p> <p>Âge < 6 ans (3 ECR publiés en 1990 et 2001) : RR : 0,39 (IC95 % : 0,21-0,69) p = 0 ; I2 : 20 % NS</p> <p>Âge < 6 ans (5 cohortes publiées entre 1987 et 2006) : RR : 0,74 (IC95 % : 0,59-0,93) p = 0,01 ; I2 : 89 % p < 0,0001</p> <p>Âge > 6 ans (8 ECR publiés entre 1986 et 2002) : RR : 0,72 (IC95 % : 0,66-0,78) p < 0,0001 ; I2 : 76 % p = 0,04</p> <p>Âge > 6 ans (7 cohortes publiées entre 1982 et 2003) : RR : 0,44 (IC95 % : 0,29-0,68) p = 0 ; I2 : 73 % p < 0,05</p> <p>— Risque d'otite moyenne</p> <p>ECR, 1 et 2 doses : RR : 1,15 (IC95 % : 0,95-1,40) NS ; I2 : 0 %</p> <p>1 dose (1 ECR publié en 1991) : RR : 1,52 (IC95 % : 0,10-23,76) NS</p> <p>2 doses (2 ECR publiés en 2003) : RR : 1,15 (IC95 % : 0,95-1,40) NS ; I2 : 0 %</p> <p>Âge compris entre 6 mois et 5 ans (1 cohorte publiée en 2006) : RR : 0,48 (IC95 % : 0,22-1,03) NS</p> <p>Risque d'hospitalisation pour otite moyenne</p> <p>2 doses (2 ECR publiés en 2003) : RR : 1,41 (IC95 % : 0,62-3,24) NS ; I2 : 67 % NS</p> <p>— Risque d'absentéisme scolaire</p> <p>1 ECR publié en 1996 : RR : 0,46 (IC95 % : 0,17-1,22)</p>
2017 Caspard (95)	Direct : Impact sur : incidence de la grippe (confirmée)	Points forts : - Inclut des études cas-contrôle à test négatif - Grippe confirmée en laboratoire - Plusieurs saisons grippales	Efficacité vaccinale (%) sur prévention de la grippe (quel que soit le génotype) : — Vaccin vivant atténué monovalent 2009-2010 : 79 % (IC95 % : -16 à 96) NS ; pas d'I2 calculé

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères d'impact direct, indirect	Critères de qualité	Résultats
Revue systématique avec méta-analyse		<p>Points faibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ne précise pas si enfants avec ou sans comorbidité - Hétérogénéité non calculée <p>Sélection des études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 270 publications identifiées (chez adultes et chez l'enfant) - 24 sélectionnées chez l'enfant publiées entre 2008 et 2017 : Allemagne (n=1), États-Unis (n=20), Angleterre (n=1), Canada (n=1), Finlande (n=1). - Études cas-contrôle test-négative (n=6), études cas-contrôle (n=2), cohorte (n=3) - Vaccins monovalents, trivalents et tétravalents - Étude cas-témoin dans laquelle les sujets qui ont un syndrome grippal nécessitant des soins médicaux sont testés par cultures ou RT-PCR - Enfants âgés de 2 à 17 ans 	<ul style="list-style-type: none"> — Vaccin vivant atténué trivalent <ul style="list-style-type: none"> 2010-2011 : 42 % (IC95 % : -119 à 85) NS ; pas d'I2 calculé 2011-2012 : 68 % (IC95 % : 48-80) p NP ; pas d'I2 calculé 2012-2013 : 43 % (IC95 % : 27-56) NS ; pas d'I2 calculé — Vaccin vivant atténué tétravalent <ul style="list-style-type: none"> 2013-2014 : 11 % (IC95 % : -17 à 32) NS ; pas d'I2 calculé 2014-2015 : 28 % (IC95 % : -18 à 56) NS ; pas d'I2 calculé 2015-2016 : 48 % (IC95 % : 29-61) NS ; pas d'I2 calculé — Estimations consolidées à travers les saisons : <ul style="list-style-type: none"> Vaccin vivant atténué trivalent : 53 % (IC95 % : 35-66) p NP ; pas d'I2 calculé Vaccin vivant atténué tétravalent : 33 % (IC95 % : 17-46) p NP ; pas d'I2 calculé ► Depuis la pandémie 2009 quel que soit le type de vaccin : 42 % (IC95 % : 30-52) p NP ; pas d'I2 calculé — Vaccin inactivé monovalent <ul style="list-style-type: none"> 2009-2010 : 46 % (IC95 % : -15 à 75) p NP ; pas d'I2 calculé — Vaccin inactivé trivalent <ul style="list-style-type: none"> 2010-2011 : 64 % (IC95 % : 43-78) p NP ; pas d'I2 calculé 2011-2012 : 65 % (IC95 % : 49-78) NS ; pas d'I2 calculé 2012-2013 : 43 % (IC95 % : 27-56) NS ; pas d'I2 calculé — Vaccin inactivé trivalent ou tétravalent <ul style="list-style-type: none"> 2013-2014 : 52 % (IC95 % : 36-64) p = 0,02 ; pas d'I2 calculé 2014-2015 : 33 % (IC95 % : 21-43) NS ; pas d'I2 calculé 2015-2016 : 63 % (IC95 % : 56-69) NS ; pas d'I2 calculé

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères d'impact direct, indirect	Critères de qualité	Résultats
			<p>– Estimations consolidées à travers les saisons :</p> <p>Vaccin inactivé trivalent : 53 % (IC95 % : 35-66) p NP ; pas d'I2 calculé</p> <p>Vaccin inactivé tétravalent : 57 % (IC95 % : 47-65) p NP ; pas d'I2 calculé</p>
<p>2017</p> <p>Norhayati (89)</p> <p>Revue systématique avec méta-analyse</p> <p>Revue Cochrane</p>	<p>Direct :</p> <p>Impact de la vaccination des enfants (6 mois à 6 ans) sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nbre de cas de grippe (confirmé en laboratoire) - otite moyenne aiguë (OMA) - utilisation d'antibiotiques pour traiter l'OMA et ses complications surinfections (rhinite, pharyngite, fièvre) - utilisation de soins de santé 	<p>Points forts :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inclut des essais randomisés - Analyses de sensibilité en excluant les études de plus faible qualité méthodologique <p>Points faibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualité méthodologique des études incluses dans les méta-analyses médiocre, y compris en ce qui concerne les ECR - Tous les cas de grippe ne sont pas confirmés en laboratoire - 1 à 2 saisons grippales selon les études <p>Sélection des études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 364 publications identifiées chez l'enfant. - 11 sélectionnées chez l'enfant (totalisant 17 123 enfants âgés de 6 mois à 6 ans) publiées entre 1995 et 2015 : 6 dans des pays de haut niveau économique, 5 études dans des pays à niveau économique faible, moyen et élevé. - Vaccins monovalents, bivalents et trivalents (vaccins ont été administrés par voie intranasale dans sept essais). - 10 essais ont déclaré un financement par un fabricant 	<p>► Les résultats ont un faible niveau de preuve du fait de la faible qualité méthodologique des études incluses :</p> <p>Petite réduction d'au moins un épisode d'OMA (otite moyenne aiguë) sur au moins 6 mois de suivi (4 essais, 3 134 enfants) : RR (risque relatif³⁵) 0,84 (IC95 % : 0,69-1,02) I2 59 % NS ; DR (différence de risque³⁶) -0,04 (IC95 % : -0,08 à -0,00). Les analyses de sous-groupes (nombre de doses de vaccins, types de vaccins trivalents [adéquat ou inadéquat]) n'ont montré aucune différence.</p> <p>Réduction de l'utilisation d'antibiotiques chez les enfants vaccinés (2 essais, 1 223 enfants) : RR 0,70 (IC95 % : 0,59-0,83) I2 0 % ; DR -0,11 (IC95 % : -0,16 à -0,06).</p> <p>Augmentation significative de la fièvre post-vaccinale (7 essais, 10 615 enfants) : RR : 1,15 (IC95 % : 1,06-1,24) I2 0 % ; DR : 0,02 (IC95 % : 0,00-0,04)),</p> <p>Impact sur la rhinorrhée (6 essais, 10 563 enfants) : RR : 1,17 (IC95 % : 1,07-1,29) I2 63 % p = 0,02 ; DR : 0,09 (IC95 % : 0,01-0,16).</p> <p>Impact sur les pharyngites : aucune différence significative (I2 0 %).</p> <p>Aucun événement indésirable majeur n'a été signalé.</p>

³⁵ Le risque relatif (RR) est le rapport du risque de survenue du critère de jugement dans le groupe intervention (Ri) sur le risque de survenue de même critère dans le groupe contrôle (Rc).

³⁶ La différence des risques, appelée aussi différence absolue ou bénéfice absolu, est égale à la différence entre le risque sous traitement (r1) et le risque sans traitement (r0).

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères d'impact direct, indirect	Critères de qualité	Résultats
		de vaccins. - Le respect de l'aveugle était limité dans 8 essais.	
2017 Yin (97) Revue systématique avec méta-analyse	Indirect : Impact de la vaccination des enfants âgés de 6 mois à 17 ans sur : - prévention de la grippe dans la même communauté (écoles ou foyer parental et fratrie).	Points forts : - Analyse de sensibilité excluant les essais de moins bonne qualité méthodologique Points faibles : - Une saison grippale - Tous les cas de grippe ne sont pas confirmés en laboratoire - Réalise 2 types de méta-analyses avec les mêmes études : à effet aléatoire et à effet fixe Sélection des études : - 4 506 publications identifiées chez l'enfant - 30 sélectionnées chez l'enfant publiées entre 1970 et 2015. - 9 essais contrôlés randomisés de qualité méthodologique modérée : Italie (n=3), États-Unis (n=4), Canada (n=1), Hong-Kong (n=1) ; 21 études non randomisées. - Vaccins vivant atténué (n=14), vaccin inactivé (n=11), comparaison de ces deux types de vaccin (n=5) - Vaccins monovalents, bivalents, trivalents et tétravalents (1 seule étude) - Enfants âgés de 6 mois à 17 ans	Protection indirecte de la vaccination des enfants : ► Essais randomisés Total (n=7) : RR 0,68 (IC95 % : 0,59-0,79) p<0,000001 (I2 47 % NS) ; RRR ³⁷ 32 % (IC95 % : 21 %-41 %) Total (n=6 ; exclusion de 1 étude) : RR 0,67 (IC95 % : 0,48-0,94) p=0,02 (I2 53 % p=0,04) ; RRR 33 % (IC95 % : 6 %-52 %) Impact sur la famille / vaccination en préscolaire (n=4) : RR 0,78 (IC95 % : 0,62-0,99) p=0,04 (I2 0 %) ; RRR 22 % (IC95 % : 1 %-38 %) Impact sur la famille / vaccination en scolaire (n=5) : RR 0,71 (IC95 % : 0,65-0,78) p<0,000001 (I2 16 % NS) ; RRR 29 % (IC95 % : 22 %-35 %) Impact sur la famille / vaccination en scolaire (n=3, exclusion de King <i>et al.</i>) : RR 0,92 (IC95 % : 0,58-1,46) NS (I2 0 %) ; RRR 8 % (IC95 % : -46 %-+42 %) ► Études non randomisées RRR statistiquement significative rapportée par 20 des 30 études (estimations ponctuelles de 4 % à 66 %). Exemple : le programme de vaccination en milieu scolaire au Japon et aux États-Unis a entraîné une réduction de 36 % (IC95 % : 17 %-51 %) de la mortalité liée à la grippe chez les personnes âgées japonaises, sans réduction aux États-Unis pour la même période
EV : efficacité vaccinale ; IC95% : intervalle de confiance à 5 % ; OR : Odds ratio ; RR : risque relatif ; NS : non significatif ; I2 : test d'hétérogénéité de Higgins ; RRR : réduction relative de risque ; DR : différence de risque ; NP : non précisé			

³⁷ RRR : réduction relative de risque = 1-RR ; cette mesure indique la réduction proportionnelle du risque d'un événement défavorable due à l'intervention.

Annexe 6. Revues systématiques n'intégrant pas de méta-analyses

Tableau 32 Revues systématiques sans méta-analyse sélectionnées sur l'efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière chez l'enfant

Année de publication, 1er auteur (réf.)	Titre, source
2022 Orrico-Sanchez (98)	Efficacy and effectiveness of influenza vaccination in healthy children. A review of current evidence Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica Article sous presse
2021 Stuurman (99)	Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe: results from the DRIVE network during season 2018/19 Vaccine;38(41):6455-6463
2021 Bansal (100)	Safety, Immunogenicity, Efficacy and Effectiveness of Inactivated Influenza Vaccines in Healthy Pregnant Women and Children Under 5 Years: An Evidence-Based Clinical Review Front Immunol;12:744774
2019 Friedman (101)	Exploring indirect protection associated with influenza immunization - A systematic review of the literature Vaccine;37(49):7213-7232
2019 Lindsey (102)	The efficacy, effectiveness, and immunogenicity of influenza vaccines in Africa: a systematic review Lancet Infect Dis;19(4):e110-e119

Tableau 33 Résultats revues systématiques sur l'efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière chez l'enfant n'intégrant pas de méta-analyse publiées entre 2019 et 2022

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères de qualité	Impact évalué	Résultats
<p>2022</p> <p>Orrico-Sanchez (98)</p> <p>Revue systématique sans méta-analyse</p>	<p>Points forts :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grippe confirmée en laboratoire - Précise la période de recherche doc : 2010-2020 - Analyse critique par type de publication <p>Limites :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ne précise pas la liste des publications exclues et leur motif de rejet - Ne rapporte pas une évaluation du risque de biais des publications incluses - Ne fait pas une revue systématique des publications sur l'efficacité de la vaccination contre la grippe <p>Sélection des études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recherche littérature publiée entre 210 et 2020 - 846 publications identifiées chez l'enfant - 41 études (11 essais cliniques, 7 revues systématiques avec ou sans méta-analyse, 23 études observationnelles). - 11 essais cliniques publiés entre 2011 et 2020 chez les enfants en bonne santé, âgés de 6 mois à 18 ans (n=7 études < 2 ans) ; vaccins : tétravalent (n=5), trivalent (n=6) ; vivants atténué (n=3) et inactivés (n=8). 	<p>Direct :</p> <p>Efficacité de la vaccination antigrippale chez les enfants en bonne santé âgés de moins de 18 ans</p>	<p>► Essais cliniques</p> <p>Efficacité du vaccin inactivé tétravalent : varie de 30,3 % (IC95 % : 5,5-48,8) à 73,4 % (IC95 % : 61,7-82,0) selon l'étude.</p> <p>Efficacité du vaccin inactivé trivalent : varie de 25,6 % (IC95 % : 6,8-40,6) à 74,2 (IC95 % : 57,8-84,3) selon l'étude.</p> <p>Efficacité du vaccin vivant atténué varie de 27,5 % (IC95 % : 7,4-43,0) à 41,0 % (IC95 % : 28,0-51,6).</p> <p>Efficacité vaccinale chez les enfants d'âge ≤ 5 ans, tous types de vaccin : varie de 25,6 % (IC95 % : 6,8-40,6) à 87 % (IC95 % : 0-98).</p> <p>► Revues systématiques et méta-analyses</p> <p>Revue Cochrane 2018 (20 essais cliniques, 17 cohortes, 10 études cas-témoins, au cours de plusieurs saisons grippales) ayant évalué l'efficacité vaccinale chez les enfants en bonne santé : ► Vaccin vivant atténué : médiane de réduction du risque de grippe (confirmée en laboratoire) chez les enfants âgés de 3 à 16 ans :</p> <p>Vaccination vs placebo : 18 % à 4 % (RR 0,22 (IC95 % : 0,11-0,41), avec une efficacité de 78 % (IC95 % : 59-89)</p> <p>Vaccination vs placebo ou absence de vaccination : 30 % à 11 % (RR : 0,36 (IC95 % : 0,28 à 0,48), avec une efficacité de 64 % (IC95 % : 52-72)</p> <p>Résultats des autres revues systématiques et méta-analyses :</p> <p>Efficacité vaccins inactivés varie de 28 % (IC95 % : 22-33) à 86 % (IC95 % : 29-97) selon les études</p> <p>► Études observationnelles</p>

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères de qualité	Impact évalué	Résultats
			<p>Sur les 23 études observationnelles sélectionnées, 14 incluent des enfants ≤ 2 ans.</p> <p>Réduction du risque de grippe confirmée en laboratoire de 26 % (IC95 % : 15-36) et 78,8 % (IC95 % : 66,9-86,4).</p> <p>Efficacité analysée selon le type de vaccin : vaccins vivants atténués ayant une efficacité moindre que les vaccins inactivés (trivalents ou tétravalents).</p>
<p>2021</p> <p>Bansal (100)</p> <p>Revue systématique sans méta-analyse</p>	<p>Point fort :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inclut des publications qui couvrent plusieurs saisons de grippe saisonnière <p>Points faibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ne précise pas la date de démarrage de la recherche - Ne précise pas la liste des publications exclues et leur motif de rejet - Ne rapporte pas une évaluation du risque de biais des publications incluses <p>Sélection des études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 727 publications identifiées (chez l'enfant et l'adulte) - 29 études de vaccination publiées entre 1991 et 2020 chez les enfants ≤ 5 ans : 13 études TDN ; 11 essais contrôlés randomisés ; 3 cohortes ; 2 études cas-contrôle. Pays : Amérique du Nord : 9, Amérique du Sud & Centrale : 3, Asie : 9, Israël : 1, Australie-Nouvelle-Zélande : 2, Europe : 9. - Enfants en bonne santé ≤ 5 ans - Vaccins : tétravalent, trivalent, bivalent ; vivants atténués et inactivés. 	<p>Direct :</p> <p>Impact de la vaccination sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nombre de cas de grippe (confirmé en laboratoire) - hospitalisation - Comparaison de la couverture vaccinale entre les sujets positifs vs négatifs 	<p>Niveaux variables de l'efficacité vaccinale (vaccin inactivé trivalent ou tétravalent) dépendante du virus en circulation (20 %-90 %).</p>

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères de qualité	Impact évalué	Résultats
<p>2019 Lindsey (102)</p> <p>Revue systématique sans méta-analyse</p>	<p>Point fort :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revue systématique exhaustive (données publiées et non publiées) <p>Points faibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ne précise pas la date de démarrage de la recherche doc <p>Sélection des études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1746 publications ont été identifiées (enfant et adultes), 23 ont été sélectionnées (6 pays africains dont 16 d'Afrique du Sud), 4 études chez l'enfant publiées entre 2014 et 2017. - Plusieurs facteurs connus pour interférer avec la vaccination antigrippale, tels que le paludisme, le VIH et la malnutrition étaient sous-représentés. 	<p>Direct :</p> <p>Impact de la vaccination sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nbre de cas de grippe (confirmé en laboratoire) 	<p>Essai multicentrique (Afrique du Sud, Brésil Argentine) vs placebo en double aveugle : estimation de l'efficacité de deux doses de vaccin vivant atténué de 87 % (IC95 % : 64-95) pour la prévention de la grippe symptomatique en Afrique du Sud.</p> <p>Essai contrôlé randomisé en double aveugle au Sénégal avec un vaccin vivant atténué chez les enfants âgés de 2-5 ans n'a montré aucun effet statistiquement significatif.</p> <p>Essai contrôlé randomisé en double aveugle en Afrique du Sud, de vaccination d'enfants âgés de 6-59 mois avec un vaccin trivalent inactivé (enfants porteurs du VIH) : n'a pas montré d'effet significatif.</p> <p>Étude cas-témoin à test négatif sur 3 ans incluant 1 237 enfants âgés de 6 mois à 10 ans au Kenya vaccinés par un vaccin trivalent inactivé (taux de couverture vaccinale de 35 %) : 6 mois-10 ans : efficacité vaccinale de 48,4 % (IC95 % : 31,5-61,2) ; 6 mois-5 ans : 50,2 % (IC95 % : 24,9-66,9) ; ≥5 ans : 46,2 % (IC95 % : 19,2-64,2).</p>
<p>2019 Friedman (101)</p> <p>Revue systématique sans méta-analyse</p>	<p>Point fort :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse de sensibilité limitée aux études cas-contrôle à test négatif <p>Limites :</p> <ul style="list-style-type: none"> - N'évalue qu'une seule saison (2016-2017) de grippe saisonnière - Pas de méta-analyse réalisable du fait de l'hétérogénéité des études <p>Sélection des études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 320 publications identifiées (chez adultes et chez l'enfant) - 18 sélectionnées chez l'enfant publiées 	<p>Direct :</p> <p>Impact de la vaccination sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nbre de cas de grippe (confirmé en laboratoire) - passage aux urgences infection respiratoire - hospitalisation - décès lié à pneumonie post-grippe <p>Indirect :</p> <p>Impact de la vaccination</p>	<p>Impact direct :</p> <p>Grippe confirmée en laboratoire (patients en ambulatoire) : absence de différence statistiquement significative</p> <p>Prise en charge en ambulatoire pour infection respiratoire aiguë : absence de différence statistiquement significative</p> <p>Passage aux urgences pour grippe : absence de différence statistiquement significative</p> <p>Hospitalisation pour grippe : absence de différence statistiquement significative</p> <p>Impact indirect :</p>

Année de publication, 1er auteur (réf.), type	Critères de qualité	Impact évalué	Résultats
	<p>entre 1970 et 2015 : Canada (n=1), États-Unis (n=13), Royaume-Uni (n=2), Italie (n=1), Russie (n=1).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucun essai randomisé - Vaccins monovalents et trivalents - Couverture vaccinale : 5 % à 83 % selon l'étude, quand le taux de couverture est rapporté (ce taux est alors estimé par les auteurs, parfois à partir des données chez les enfants à haut risque) <p>Limites des études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - conception de l'étude (n = 14 études) étude sur une seule saison (n = 12) - grippe non confirmée en laboratoire (n = 10) - détails de la population étudiée ne sont pas fournis et/ou comparabilité inconnue des groupes d'intervention et de contrôle (n = 12) 	<p>sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - absentéisme scolaire ou parental - décès des adultes 	<p>► Décès liés à la grippe des sujets adultes : impact des programmes de vaccination contre la grippe ciblant les enfants (2 études) :</p> <p>États-Unis, 2010 : données de trois saisons grippales : effet indirect non significatif sur la mortalité (positif ou négatif, selon l'année d'étude) chez les adultes > 50 ans.</p> <p>Japon, 2011 : réduction significative de la mortalité chez les personnes âgées.</p> <p>► Absentéisme scolaire ou des parents :</p> <p>Pas d'analyse statistique réalisable, limites des études liées au fait que la cause de l'absentéisme n'est pas systématiquement reliée à la grippe, études déclaratives.</p>

Annexe 7. Les résultats de la revue systématique de la littérature réalisée par la HAS sur le sujet de l'impact de la vaccination tel qu'estimé par la modélisation

Tableau 34. Détails de toutes les analyses de l'impact de la vaccination des enfants contre la grippe, pertinentes au regard de la situation actuelle en France, issues de la revue systématique de la littérature réalisée par la HAS.

Pays	1er auteur, année, référence	Type de modèle	Horizon temporel	Comparateur(s)	Maladie	Vaccin(s)	Efficacité des vaccins	Couverture vaccinale
Allemagne	Molnar, 2022 (117)	Modèle stochastique dynamique individuel SEIR	20 ans	Vaccination de 40% des enfants âgés de 6 mois à 17 ans, par rapport au statu quo consistant à ne vacciner que les personnes à haut risque	A/H1N1 A/H3N2 B/Victoria B/Yamagata	Tétravalent vaccine	Contre l'infection : 6 mois à 2 ans : 49,8% 3 à 8 ans : 55,4 % 9 à 15 ans 69,0 % 16 à 17 ans : 63,0 %	40 %
Allemagne	Scholz, 2021 (118)	Modèle dynamique déterministe de type SEIR	1 an, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie.	Vaccination chez les enfants de 2 à 9 ans par rapport au statu quo	La grippe saisonnière	Tétravalent vaccine	S.O.	40 %
Allemagne	Damm, 2015 (119)	SEIRS dynamique	10 ans	Pas de vaccination pédiatrique Vaccination pédiatrique (de 2 à 17 ans)	La grippe saisonnière, souches A et B	TIV LAIV (trivalent ou tétravalent non précisé)	TIV : 59 % contre l'infection LAIV : 80 % contre l'infection	50 %
Angleterre	Hodgson, 2017 (123)	SEEIIR dynamique déterministe	1 an, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie.	L'ajout de la vaccination des enfants âgés de 2 à 16 ans au statu quo, par rapport au statu quo (groupes âgés et à risque uniquement)	A/H1N1 A/H3N2 B	LAIV (mais pas d'infos sur la valence)	42 % ou 70 % contre l'infection, en fonction de la circulation de la souche B	70 %
Angleterre	Thorrington, 2015 (122)	SEEIIR dynamique	1 an, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie.	Pas de détails sur la couverture, mais les auteurs ont supposé 0 % dans la population générale des enfants, bien que certains enfants dans les	Grippe saisonnière, aucune distinction entre les souches	Vaccin vivant atténué Pas de détails sur le	70 % contre l'infection	Variable

Pays	1er auteur, année, référence	Type de modèle	Horizon temporel	Comparateur(s)	Maladie	Vaccin(s)	Efficacité des vaccins	Couverture vaccinale
				groupes à risque auraient été vaccinés. Tous les groupes à risque de tous âges ont été vaccinés selon le statu quo dans les deux scénarios.		trivalent ou le tétravalent		
Angleterre et Pays de Galles	Baguelin, 2013 (120)	SEEIR dynamique	S.O.	Pas de vaccination pédiatrique Vaccination pédiatrique (de 2 à 16 ans)	A/H1N1 A/H3N2 B	Trivalent et tétravalent vaccins chez les enfants	70 % contre l'infection pendant les années où les souches contenues dans le vaccin correspondaient aux souches en circulation 40 % contre l'infection pendant les années où les souches contenues dans le vaccin ne correspondaient pas aux souches circulantes	15 %, 30 %, 50 %, 75 %
Angleterre et Pays de Galles	Baguelin, 2015 (121)	SEEIR dynamique	1 an, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie.	Pas de vaccination pédiatrique Vaccination pédiatrique (de 2 à 16 ans)	A/H1N1 A/H3N2 B	Trivalent LAIV vaccins chez les enfants	70 % contre l'infection pendant les années où les souches contenues dans le vaccin correspondaient aux souches en circulation 40 % contre l'infection pendant les années où les souches contenues dans le vaccin ne correspondaient	15 %, 30 %, 50 %, 75 %

Pays	1er auteur, année, référence	Type de modèle	Horizon temporel	Comparateur(s)	Maladie	Vaccin(s)	Efficacité des vaccins	Couverture vaccinale
							pas aux souches circulantes	
Angleterre et Pays de Galles, Espagne, Brésil, Taiwan	Gibson, 2016 (116)	SEIR Modèle dynamique déterministe	5 ans	Vaccination des groupes à risque uniquement par rapport à l'ajout de la vaccination des enfants âgés de 2 à 17 ans avec le LAIV ou le TIV	La grippe saisonnière	LAIV (mais pas d'infos sur la valence) TIV	LAIV : 80 % contre l'infection TIV : 59 % contre l'infection	50 %
Angleterre, Écosse, Espagne, France, Irlande, Pays-Bas, Portugal, Navarre (région d'Espagne)	Sandmann, 2022 (115)	SEIIR dynamique	1 an, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie.	Vaccination des groupes à risque (statu quo) vs vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans vs vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans et vaccination des groupes à risque.	A/H1N1 A/H3N2 B	Trivalent et tetravalent vaccins chez les enfants	70 % contre l'infection pendant les années où les souches contenues dans le vaccin correspondaient aux souches en circulation 40 % contre l'infection pendant les années où les souches contenues dans le vaccin ne correspondaient pas aux souches circulantes	10 %, 25 %, 50 %, 75 %
États-Unis	Elveback, 1976 (171)	Modèle stochastique basé sur l'individu	S.O.	Vaccination des enfants jusqu'à 18 ans par rapport à l'absence de vaccination	Souches de grippe pandémique A : souche pandémique asiatique de 1957 (A/H2N2) et souche pandémique de Hong Kong de 1968 (A/H3N2)	IIV et LAIV, sans infos sur la valence	IIV : 80 % contre l'infection LAIV : 95 % contre l'infection	50 %, 70 % et 90 %

Pays	1er auteur, année, référence	Type de modèle	Horizon temporel	Comparateur(s)	Maladie	Vaccin(s)	Efficacité des vaccins	Couverture vaccinale
États-Unis	Prosser, 2006 (172)	Arbre de décision statique	1 an, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie.	La vaccination chez les enfants de 6 mois à 17 ans, par rapport à la vaccination des personnes à haut risque	La grippe saisonnière	IIV et LAIV, sans infos sur la valence	IIV: 69 % contre l'infection LAIV: 83,8 % contre l'infection	100 %
États-Unis	Schmier, 2008 (173)	Arbre de décision statique	1 an	Vaccination chez les enfants de 5 à 18 ans, par rapport à l'absence de vaccination	La grippe saisonnière	LAIV, pas d'infos sur la valence	S.O.	47 %
Finlande	Salo, 2006 (174)	Arbre de décision statique	2 ans	La vaccination chez les enfants de 6 mois à 13 ans, par rapport à la vaccination des personnes à haut risque	La grippe saisonnière	Vaccin inactivé	80 % contre l'infection	100 %
France	Gerlier, 2017 (124)	SEIRS dynamique	10 ans	Pas de vaccination pédiatrique Vaccination pédiatrique (de 2 à 17 ans)	A/H1N1 A/H3N2 B/Victoria B/Yamagata	LAIV tétravalent	80 % contre l'infection	Jusqu'à 50 %
Japon	Tsuzuki, 2020 (126)	SEIIR dynamique	3 ans, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie.	42,2 % (0 à 4) ; 66,8 % (5 à 9) ; 56,6 % (10 à 14)	A/H1N1 A/H3N2 B/Victoria B/Yamagata	Tétravalent	45 % [IC ₉₅ % : 41 ; 49] contre l'infection	90 %
Pays-Bas	de Boer, 2020 (127)	Modèle de transmission dynamique stochastique SIR	20 ans	L'ajout de la vaccination des enfants âgés de 2 à 16 ans au statu quo, par rapport au statu quo (groupes âgés et à risque uniquement)	A/H1N1 A/H3N2 B/Victoria B/Yamagata	Tétravalent LAIV	45 % contre l'infection	50 %
Pays-Bas	de Boer, 2021 (128)	SEIR Modèle dynamique	20 ans	L'ajout de la vaccination des enfants âgés de 2 à 17 ans au statu quo, par rapport au statu quo	A/H1N1 A/H3N2	Tétravalent LAIV	48 % contre l'infection	50 %

Pays	1er auteur, année, référence	Type de modèle	Horizon temporel	Comparateur(s)	Maladie	Vaccin(s)	Efficacité des vaccins	Couverture vaccinale
		déterministe		quo (groupes âgés et à risque uniquement)	B/Victoria B/Yamagata			
Thaïlande	Meeyai, 2015 (125)	SEIR dynamique déterministe	4 ans, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie.	La vaccination chez les enfants de 2 à 17 ans, par rapport à la vaccination des adultes âgés	A/H1N1 A/H3N2 B	Trivalent LAIV ou TIV	TIV : 48,5 % contre l'infection LAIV : 90 % contre l'infection	66 %

Tableau 35. Résultats de toutes les analyses de l'impact de la vaccination des enfants contre la grippe, pertinentes au regard de la situation actuelle en France, issues de la revue systématique de la littérature réalisée par la HAS.

Pays	1er auteur, année, référence	Résultats
Allemagne	Molnar, 2022 (117)	Vacciner 40 % des enfants âgés de 6 mois à 17 ans réduit : - le nbre de cas de grippe de 177 154 à 137 051 (↘ 22,6 %) - le nbre de décès de 448 à 361 (↘ 19,4 %) - le nbre d'hospitalisations de 1 719 à 1 377 (↘ 19,9 %).
Allemagne	Scholz, 2021 (118)	- En l'absence de vaccination des enfants, le modèle prévoit 17 020 000 cas de grippe, 4 308 000 consultations médicales, 42 550 hospitalisations et 2 062 décès liés à la grippe. - Vacciner 40 % des enfants âgés de 2 à 9 ans réduit : le nbre de cas de grippe à 15 410 000 (↘ 9,5 %), le nbre de consultations médicales à 3 894 000 (↘ 9,6 %), le nbre d'hospitalisations à 37 120 (↘ 12,8 %) et le nbre de décès à 1 867 (↘ 9,5 %). - Vacciner 40 % des enfants âgés de 2 à 17 ans réduit le nbre de cas à 14 150 000 (↘ 16,9 %), le nbre de consultations médicales à 3 577 000 (↘ 17,0 %), le nbre d'hospitalisations à 34 540 (↘ 18,8 %) et le nbre de décès à 1 714 (↘ 16,9 %).
Allemagne	Damm, 2015 (119)	- La vaccination des enfants âgés de 2 à 17 ans permet de réduire le nbre d'infections annuelles de cas de grippe de 2 390 508 (↘ 40,6 %). 38 % de cette réduction concernerait les enfants, 62 % les adultes non vaccinés d'âge ≥ 18 ans. - Le modèle prévoit également une réduction de 1 599 250 cas annuelles de grippe symptomatiques (↘ 40,6 %) et de 506 décès (↘ 36,2 %), de 16 712 hospitalisations (↘ 41,1 %).
Angleterre	Hodgson, 2017 (123)	- Vacciner les enfants réduit la charge de la grippe chez les personnes âgées. - Plus la vaccination des enfants est précoce (début de la saison grippale), plus la réduction la charge de la grippe chez les personnes âgées est importante.

Pays	1er auteur, année, référence	Résultats
Angleterre	Thorrington, 2015 (122)	- Une CV de 66 % pour tous les écoliers éliminerait efficacement la transmission de la grippe saisonnière en Angleterre, avec moins de 10 cas cliniques signalés sur une année.
Angleterre et Pays de Galles	Baguelin, 2013 (120)	<p>Le maintien du statu quo génère :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 325 000 cas annuels de grippe - 603 095 consultations médicales - 611 957 hospitalisations - 1 784 décès. <p>La vaccination des enfants âgés de 2 à 16 ans réduit le fardeau de la grippe à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 559 000 cas annuels de grippe - 264 246 consultations médicales - 5 812 hospitalisations - 985 décès.
Angleterre et Pays de Galles	Baguelin, 2015 (121)	<p>Le maintien du statu quo génère :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 325 000 cas annuels de grippe - 603 095 consultations médicales - 611 957 hospitalisations - 1 784 décès. <p>La vaccination des enfants âgés de 2 à 16 ans réduit le fardeau de la grippe à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 559 000 cas annuels de grippe - 264 246 consultations médicales - 5 812 hospitalisations - 985 décès.
Angleterre et Pays de Galles, Espagne, Brésil, Taiwan	Gibson, 2016 (116)	<p>Réductions estimées</p> <p>Angleterre et Pays de Galles</p> <p>Vacciner les enfants âgés de 2 à 17 ans avec le LAIV (Angleterre et Pays de Galles) vs statu quo :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nbre de cas de grippe : 3 296 000 (↘ 35,8 %) - nbre d'hospitalisations : 11 000 (↘ 40,7 %)- - nbre de décès : 1 000 (↘ 16,7 %)

Pays	1er auteur, année, référence	Résultats
		<p>Brésil</p> <p>Vacciner les enfants âgés de 2 à 17 ans avec le LAIV (Brésil) vs statu quo :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nbre de cas : 12 203 000 (↘ 39,4 %) - nbre de décès : 36 000 décès (↘ 25,2 %) - nbre d'hospitalisations : 478 000 (↘ 46,0 %) <p>Taiwan</p> <p>Vacciner les enfants âgés de 2 à 17 ans (avec le LAIV vs statu quo réduit) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nbre de cas de grippe : 1 145 000 (↘ 19,8 %) - nbre de décès : 7 000 (↘ 6,3 %) - nbre d'hospitalisation : 62 000 (↘ 20,1 %) <p>Espagne</p> <p>Vacciner les enfants âgés de 2 à 17 ans (avec le LAIV vs statu quo réduit) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nbre de cas de grippe : 1 776 000 (↘ 21,8 %) - nbre de décès : 6 000 (↘ 11,1 %) - nbre d'hospitalisations : 212 000 (↘ 23,6 %)
<p>Angleterre, Écosse, Espagne, France, Irlande, Pays-Bas, Portugal, Navarre (région d'Espagne)</p>	<p>Sandmann, 2022 (115)</p>	<p>Angleterre</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacciner la population âgée avec un vaccin tétravalent, vs un vaccin trivalent, réduit le nbre de cas de grippe de 280 / 100 000 da. - Une réduction de 1 200 cas de grippe / 100 000 da est possible si les personnes âgées reçoivent un vaccin amélioré (haute dose ou avec adjuvant). - Vacciner 50 % des enfants avec un vaccin trivalent réduit le nbre de cas de grippe de 7 900 / 100 000 da. - Vacciner 50 % des enfants avec un vaccin tétravalent réduit le nbre de cas de grippe de 8 400 / 100 000 da. - Vacciner les enfants avec un vaccin tétravalent (et une CV de 50 %) + la vaccination des personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nbre de cas de grippe de 9 100 / 100 000 da. - Les hospitalisations sont réduites : de 10,2 pour 100 000 doses administrées si les personnes âgées reçoivent un vaccin tétravalent ; de 12,5 / 100 000 da si elles reçoivent un vaccin amélioré ; de 40,2 / 100 000 das si 50 % des enfants sont vaccinés avec un vaccin trivalent ; de 48,4 / 100 000 das s'ils sont vaccinés avec un vaccin tétravalent. <p>Écosse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacciner les personnes âgées avec un vaccin tétravalent vs un vaccin trivalent réduit le nbre de cas de grippe de 370 / 100 000 das - Une réduction de 1 900 / 100 000 das est possible si les personnes âgées reçoivent un vaccin amélioré (haute dose ou avec adjuvant). - Vacciner 50 % des enfants avec un vaccin trivalent réduit le nbre de cas de grippe de 4 000 / 100 000 das.

Pays	1er auteur, année, référence	Résultats
		<ul style="list-style-type: none"> - Vacciner 50 % des enfants avec un vaccin tétravalent réduit le nbre de cas de grippe de 4 200 / 100 000 das. - Vacciner 50 % des enfants avec un vaccin tétravalent + vacciner les personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nbre de cas de grippe de 5 600 / 100 000 das. - Les hospitalisations sont réduites : de 9,1 / 100 000 das si les personnes âgées reçoivent un vaccin tétravalent ; de 14,6 / 100 000 das si elles reçoivent un vaccin amélioré ; de 17,9 / 100 000 das si 50 % des enfants sont vaccinés avec un vaccin trivalent et de 20 / 100 000 das si ce vaccin est tétravalent. - La combinaison d'une CV de 50 % chez les enfants et de la vaccination des personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nbre d'hospitalisations de 30,6 / 100 000 das. - Les décès sont réduits : de 4,1 / 100 000 das si les personnes âgées reçoivent un vaccin tétravalent ; de 6,8 / 100 000 da si les personnes âgées reçoivent un vaccin amélioré ; de 4,6 / 100 000 da si 50 % des enfants sont vaccinés avec un vaccin trivalent ; de 5,1 / 100 000 da si 50 % des enfants sont vaccinés un vaccin tétravalent. - La combinaison d'une CV de 50 % chez les enfants et de la vaccination des personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nbre de décès de 9,9 / 100 000 da. <p>Espagne</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacciner les personnes âgées avec un vaccin tétravalent vs vaccin trivalent réduit le nbre de cas de grippe de 270 / 100 000 da, et de 2 500 / 100 000 da si elles reçoivent un vaccin amélioré (haute dose ou avec adjuvant). - Vacciner 50 % des enfants avec un vaccin trivalent réduit le nbre de cas de grippe de 25 000 / 100 000 da, et de 26 000 / 100 000 da si le vaccin est tétravalent. - Vacciner 50 % des enfants avec un vaccin tétravalent + vacciner les personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nbre de cas de grippe de 27 000 / 100 000 da. - Les hospitalisations sont réduites de 1,7 / 100 000 da si les personnes âgées reçoivent un vaccin tétravalent ; de 4,3 / 100 000 da si elles reçoivent un vaccin amélioré ; de 14 / 100 000 da si 50 % des enfants sont vaccinés avec un vaccin trivalent et de 15,5 / 100 000 da s'ils sont vaccinés avec un vaccin tétravalent. - La combinaison d'une CV de 50 % chez les enfants et de la vaccination des personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nbre d'hospitalisations de 17,5 / 100 000 da. - Les décès sont réduits de 2,5 / 100 000 da si les personnes âgées reçoivent un vaccin tétravalent ; de 6,2 / 100 000 da si elles reçoivent un vaccin amélioré ; de 9,9 / 100 000 da si 50 % des enfants sont vaccinés avec un vaccin trivalent et de 10,9 / 100 000 da 50 % des enfants sont vaccinés avec un vaccin tétravalent. - Vacciner 50 % des enfants + vacciner les personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nbre de décès de 13,6 / 100 000 da. <p>France</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacciner la population âgée avec un vaccin tétravalent par rapport à un vaccin trivalent réduit le nbre de cas de grippe de 230 / 100 000 da - Vacciner la population âgée avec un vaccin amélioré (haute dose ou avec adjuvant).réduit le nbre de cas de grippe de 1 500 / 100 000 da

Pays	1er auteur, année, référence	Résultats
		<ul style="list-style-type: none"> - Vacciner 50 % des enfants (2-17 ans) avec un vaccin trivalent réduit le nbre de cas de grippe de 29 000 / 100 000 da - Vacciner 50 % des enfants avec un vaccin tétravalent réduit le nbre de cas de grippe de 30 000 / 100 000 da. - Vacciner 50 % des enfants avec un vaccin tétravalent + vacciner les personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nbre de cas de grippe de 30 000 / 100 000 da. - Les hospitalisations sont réduites de 3,5 / 100 000 da si les personnes âgées reçoivent un vaccin tétravalent, de 6,7 / 100 000 da si elles reçoivent un vaccin amélioré, de 41 / 100 000 da si 50 % des enfants sont vaccinés avec un vaccin trivalent et de 45,9 / 100 000 da si ce vaccin est tétravalent, vacciner 50 % des enfants + vacciner les personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nbre d'hospitalisations de 48,4 / 100 000 da. - Les décès sont réduits de 2,9 / 100 000 da si les personnes âgées reçoivent un vaccin tétravalent, de 5,5 / 100 000 da si les personnes âgées reçoivent un vaccin amélioré, de 15 / 100 000 da si 50 % des enfants sont vaccinés avec un vaccin trivalent et de 16,6 / 100 000 da si ce vaccin est tétravalent, vacciner 50 % des enfants + vacciner les personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nbre de décès de 18,5 / 100 000 da. <p>Irlande</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacciner la population âgée avec un vaccin tétravalent vs vaccin trivalent réduit le nbre de cas de grippe de 330 / 100 000 da - Vacciner la population âgée avec un vaccin amélioré (haute dose ou avec adjuvant) vs vaccin trivalent réduit le nbre de cas de grippe de 2 700 / 100 000 da. - Vacciner 50 % des enfants (2-17 ans) avec un vaccin trivalent réduit le nbre de cas de grippe de 19 000 / 100 000 da - Vacciner de 50 % des enfants avec un vaccin tétravalent réduit le nombre de cas de grippe de 20 000 / 100 000 da. - Vacciner de 50 % des enfants avec un vaccin tétravalent + vacciner les personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nombre de cas de grippe de 21 000 / 100 000 da. - Les hospitalisations sont réduites de 6,1 / 100 000 da si les personnes âgées reçoivent un vaccin tétravalent, de 13,3 / 100 000 da si elles reçoivent un vaccin amélioré, de 43,3 / 100 000 da si 50 % des enfants sont vaccinés avec un vaccin trivalent et de 50,4 / 100 000 da si ce vaccin est tétravalent, vacciner 50 % des enfants + vacciner les personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nombre d'hospitalisations de 54,7 / 100 000 da. - Les décès sont réduits de 3,4 / 100 000 da si les personnes âgées reçoivent un vaccin tétravalent, de 7,7 / 100 000 da si elles reçoivent un vaccin amélioré, de 9 / 100 000 da si 50 % des enfants sont vaccinés avec un vaccin trivalent et de 10,2 / 100 000 da si ce vaccin est tétravalent, vacciner 50 % des enfants + vacciner les personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nbre de décès de 12,6 / 100 000 da. <p>Pays-Bas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacciner la population âgée avec un vaccin tétravalent vs vaccin trivalent réduit le nbre de cas de grippe de 260 / 100 000 da, et de 2000 pour 100 000 si les personnes âgées reçoivent un vaccin amélioré (haute dose ou avec adjuvant). - Vacciner 50 % des enfants avec un vaccin trivalent réduit le nbre de cas de grippe de 11 000 / 100 000 da, et l'utilisation d'un vaccin tétravalent réduit le nbre de cas de grippe de 11 000 / 100 000 da.

Pays	1er auteur, année, référence	Résultats
		<ul style="list-style-type: none"> - Vacciner 50 % des enfants avec un vaccin tétravalent + vacciner les personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nbre de cas de grippe de 12 000 / 100 000 da. - Les hospitalisations sont réduites de 13,3 / 100 000 da si les personnes âgées reçoivent un vaccin tétravalent, de 24,8 / 100 000 da si les personnes âgées reçoivent un vaccin amélioré, de 22 / 100 000 da si 50 % des enfants sont vaccinés avec un vaccin trivalent, et de 25,3 / 100 000 da si 50 % des enfants sont vaccinés avec un vaccin tétravalent. - La combinaison d'une couverture vaccinale de 50 % pour les enfants et la vaccination des personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nbre d'hospitalisations de 41,2 / 100 000 da. - Les décès sont réduits de 2,4 / 100 000 da si les personnes âgées reçoivent un vaccin tétravalent, de 4,5 / 100 000 da si les personnes âgées reçoivent un vaccin amélioré, de 2,9 / 100 000 da si 50 % des enfants sont vaccinés avec un vaccin trivalent et de 3,4 / 100 000 da si ce vaccin est tétravalent. - La combinaison d'une couverture vaccinale de 50 % pour les enfants et de la vaccination des personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nbre de décès de 6,3 / 100 000 da. <p>Portugal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacciner la population âgée avec un vaccin tétravalent, vs vaccin trivalent, réduit le nbre de cas de grippe de 110 pour 100 00 doses, et de 590 / 100 000 da si les personnes âgées reçoivent un vaccin amélioré (haute dose ou avec adjuvant). - Vacciner 50 % des enfants avec un vaccin trivalent réduit le nbre de cas de grippe de 3 700 / 100 000 da. - Vacciner 50 % des enfants avec un vaccin tétravalent réduit le nbre de cas de grippe de 3 800 / 100 000 da. - Vacciner 50 % des enfants avec un vaccin tétravalent + vacciner les personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nbre de cas de grippe de 4 200 / 100 000 da. - Les hospitalisations sont réduites de 4,5 / 100 000 da si les personnes âgées reçoivent un vaccin tétravalent, de 6,5 / 100 000 da si les personnes âgées étaient vaccinées avec un vaccin amélioré, de 8,7 / 100 000 da si 50 % des enfants étaient vaccinés avec un vaccin trivalent et de 9,5 / 100 000 da si ce vaccin était un vaccin tétravalent ; vacciner 50 % des enfants + vacciner les personnes âgées avec un vaccin amélioré a réduit le nombre d'hospitalisations de 14,3 / 100 000 da. - Les décès sont réduits de 3,7 / 100 000 da si les personnes âgées sont vaccinées avec un vaccin tétravalent, de 5,5 / 100 000 da si elles sont vaccinées avec un vaccin amélioré, de 3,7 / 100 000 da si 50 % des enfants sont vaccinés avec un vaccin trivalent et de 4,1 / 100 000 da si ce vaccin est tétravalent. La combinaison d'une couverture vaccinale de 50 % pour les enfants et de la vaccination des personnes âgées avec un vaccin amélioré a réduit le nombre de décès de 8,1 / 100 000 da. <p>Navarre</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacciner la population âgée avec un vaccin tétravalent vs vaccin trivalent réduit le nbre de cas de grippe de 270 / 100 000 da et de 1 400 / 100 000 da si les personnes âgées reçoivent un vaccin amélioré (haute dose ou avec adjuvant).. - Vacciner 50 % des enfants avec un vaccin trivalent réduit le nbre de cas de grippe de 8 200 / 100 000 da - Vacciner 50 % des enfants avec un vaccin tétravalent réduit le nbre de cas de grippe de 8 600 / 100 000 da.

Pays	1er auteur, année, référence	Résultats
		<ul style="list-style-type: none"> - La vaccination de 50 % des enfants avec un vaccin tétravalent + vacciner les personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nbre d'infections de 9 300 / 100 000 da. - Les hospitalisations sont réduites de 13,6 / 100 000 da si les personnes âgées reçoivent un vaccin tétravalent, de 20,1 / 100 000 da si elles reçoivent un vaccin amélioré, de 53,3 / 100 000 da si 50 % des enfants sont vaccinés avec un vaccin trivalent et de 60,6 / 100 000 da si si 50 % des enfants sont vaccinés avec un tétravalent. - Vacciner 50 % des enfants + vacciner les personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nombre d'hospitalisations de 71,4 / 100 000 da. - Les décès sont réduits de 5,2 / 100 000 da si les personnes âgées reçoivent un vaccin tétravalent, de 7,6 / 100 000 da si elles reçoivent un vaccin amélioré, de 9 / 100 000 da si 50 % des enfants sont vaccinés avec un vaccin trivalent et de 10,2 / 100 000 da si ce vaccin est tétravalent. - Vacciner 50 % des enfants + vacciner les personnes âgées avec un vaccin amélioré réduit le nbre de décès de 14,1 / 100 000 da.
États-Unis	Elveback, 1976 (171)	<p>Avec une couverture vaccinale de 0 % chez les écoliers et les enfants d'âge préscolaire, les taux d'attaque pour la souche asiatique et la souche de Hong Kong étaient respectivement de 35,1 % et 33,3 %.</p> <p>La vaccination de 50 % des écoliers a réduit ces deux taux d'attaque à 19,2 %. L'augmentation de la couverture vaccinale des écoliers à 70 % a réduit les taux d'attaque à 13,5 % et 14,2 % respectivement. La vaccination de 90 % des écoliers a réduit les taux d'attaque à 7,5 % et 11,6 % respectivement.</p> <p>En complétant la vaccination des écoliers par une couverture vaccinale de 50 % chez les enfants d'âge préscolaire, on a encore réduit les taux d'attaque pour les deux souches. Toutefois, les réductions les plus importantes ont été obtenues en augmentant la couverture vaccinale chez les écoliers plutôt que chez les enfants d'âge préscolaire.</p>
États-Unis	Prosser, 2006 (172)	<p>Pour 1 000 enfants vaccinés, en comparaison à l'absence de vaccination, le programme de vaccination permet d'éviter :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nbre cas de grippe : 418 (IIV), 509 (LAIV) - nbre d'hospitalisations : 4,2 (IIV), 5,1 (LAIV) - nbre de décès 0,0039 (IIV), 0,004 (LAIV)
États-Unis	Schmier, 2008 (173)	Après avoir pris en compte les coûts de vaccination, les coûts médicaux et les coûts de productivité, les auteurs ont estimé que les économies différentielles s'élevaient à 171,96 dollars par ménage pendant la saison grippale au cours de laquelle l'étude a été menée.
Finlande	Salo, 2006 (174)	- Il est estimé que la vaccination réduit la charge des complications liées à la grippe de 97 508 cas vs 121 885 dans la cohorte vaccinée (↘ 80 %).
France	Gerlier, 2017 (124)	<ul style="list-style-type: none"> - Le modèle prédit une réduction sur 10 ans de 12 923 970 cas de grippe (↘ 58,4 %) dans la population pédiatrique, et de 17 264 757 chez les adultes (18 ans et plus) (↘ 27,6 %). <p>Le modèle prévoit une réduction selon le groupe enfant vs adulte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des cas de grippe symptomatique (8 646 142 [↘ 58,4 %]) dans la population pédiatrique et 11 550 122 chez les adultes (18 ans et plus) (↘ 27,6 %) respectivement)

Pays	1er auteur, année, référence	Résultats
		<ul style="list-style-type: none"> - des hospitalisations (64 503 chez les enfants (↘ 56 %) et 44 138 chez les adultes (18 ans et plus) [↘ 8,6 %]) - des décès (1 414 chez les enfants (↘ 1 %) et 4 714 chez les adultes (18 ans et plus) (↘ 0,9 %).
Japon	Tsuzuki, 2020 (126)	<p>Vacciner les enfants et les adolescents réduit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le fardeau des cas de grippe avec une prise en charge médicale (↘ annuelle de 6 382 345 cas si vaccination des enfants âgés de 0-14 ans vs ↘ annuelle de 693 206 cas si vaccination des adultes d'âge ≥ 50 ans) - Les hospitalisations (↘ annuelle de 9 194 vs ↘ annuelle de 1 898) et les décès (↘ annuelle de 285 vs ↘ annuelle 115).
Pays-Bas	de Boer, 2020 (127)	<p>Le nombre de cas de grippe symptomatique diminue de 18,0 %, passant à 57 266 cas après l'introduction dans le modèle de la vaccination des enfants âgés de 2 à 16 ans.</p> <p>Des réductions similaires ont été observées pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les consultations médicales : ↘ 18,7 % (nbre initial de 71 552) - Hospitalisations : ↘ 16,7 % (nbre initial de 7 703) - Décès : ↘ 9,8 % (nbre initial de 3 234).
Pays-Bas	de Boer, 2021 (128)	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction du nbre de cas annuel de grippe symptomatique de 57,1 %, de 157 285 cas à 496 313 après l'introduction dans le modèle de la vaccination des enfants âgés de 2 à 17 ans. Des réductions similaires ont été observées pour : - Consultation médicales : ↘ 64,1 % (par rapport à 172 603) - Hospitalisations : ↘ 71,3 % (par rapport à 2 560) - Décès : ↘ 73,0 % (par rapport à 523).
Thaïlande	Meeyai, 2015 (125)	<ul style="list-style-type: none"> - La vaccination des personnes âgées génère 8 560 000 cas de grippe symptomatique, 5 300 consultations médicales, 3 300 hospitalisations et 4 300 décès. - La vaccination des enfants âgés de 2 à 17 ans avec le LAIV réduit la charge de morbidité à 2 016 000 grippes symptomatiques (↘ 76,4 %), 1 800 consultations médicales (↘ 66,0 %), 500 hospitalisations (↘ 84,8 %) et 1 100 décès (↘ 74,4 %).

Annexe 8. Les résultats de la revue systématique de la littérature réalisée par Boccalini *et al.*

Tableau 36. Résultats et détails de toutes les analyses économiques des programmes de vaccination des enfants contre la grippe saisonnière, pertinents à la situation actuelle en France, examinées par Boccalini *et al.*, 2021 (133)

Pays 1er auteur, année, réfé- rence	Perspective, horizon temp. (HT), seuil de coût-efficacité dans le pays (CE)	Type d'analyse, de modèle, inclu- sion de la qualité de vie (QDV)	Taux d'ac- tualisation : coûts (bé- néfices)	Comparateur(s)	Type de grippe	Vaccin(s) : type, prix	Vaccins : efficacité (%), couverture (CV %)	Résultats
Angleterre et Pays de Galles Baguelin, 2015 (121)	Sécurité sociale HT : 1 an, mais la pré- vention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie. CE : 20 000 £	Coût-utilité SEEIIR dyna- mique QDV : oui	3,5 % (3,5 %)	Vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 16 ans vs absence de vaccination pédi- atrique en masse + vaccination des per- sonnes âgées et à risque uniquement (statu quo)	A/H1N1 A/H3N2 Souche B	Type : trivalent (LAIV vaccins chez les en- fants) Prix : 15,85 £	Efficacité (préven- tion grippe) : 70 % si vaccin correspond aux souches en cir- culation, 40 % si vaccin ne corres- pond pas aux souches circulantes CV : 15 %, 30 %, 50 %, 75 %	RDCR de la vaccination des enfants : 1 949 £ par QALY. ► La restriction de la vaccina- tion aux enfants âgés de 5 à 16 ans est légèrement plus coût-efficace (RDCR de 1 745 £ par QALY) ► La vaccination de l'un ou de l'autre des groupes d'enfants est très coût-efficace par rap- port au statu quo
Angleterre et Pays de Galles Pitman, 2013 (64)	Sécurité sociale HT : 200 ans CE : 20 000 £	Coût-utilité SEIR dynamique QDV : ui	3,5 % (3,5 %)	Vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 4 ans vs vaccination de tous les enfants de de 2 à 10 ans vs vac- cination de tous les enfants de 2 à 18 ans vs absence de vac- cination pédiatrique	Souche A Souche B	Type : vaccin vivant atténué, vaccin trivalent inactivé Prix : 38,60 £ (y compris les frais d'adminis- tration)	Efficacité (préven- tion grippe) : 60 % (TIV), 80 % (LAIV) CV : 50 %	Le LAIV est toujours plus coût- efficace que le TIV. - La vaccination des enfants âgés de 2 à 4 ans avec le LAIV est plus coût-efficace que la vaccination du même groupe d'âge avec le TIV. - La vaccination des enfants âgés de 2 à 10 ans donne lieu à un RDCR de 506 £ par QALY par rapport au TIV dans le même groupe d'âge, qui est do- miné. - La vaccination de tous les en- fants âgés de 2 à 18 ans avec le LAIV donne lieu à un RDCR tout aussi faible (298 £ par QALY) par rapport au TIV dans

Pays 1er auteur, année, réfé- rence	Perspective, horizon temp. (HT), seuil de coût-efficacité dans le pays (CE)	Type d'analyse, de modèle, inclu- sion de la qualité de vie (QDV)	Taux d'ac- tualisation : coûts (bé- néfices)	Comparateur(s)	Type de grippe	Vaccin(s) : type, prix	Vaccins : efficacité (%), couverture (CV %)	Résultats
								le même groupe d'âge, qui a été dominé. - La vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 18 ans est toujours optimale si l'on considère uniquement la protection directe conférée par la vaccination.
Allemagne Damm, 2015 (119)	Sécurité sociale et perspective sociétale HT : 10 ans CE : non précisé	Coût-utilité SEIRS dynamique Oui	3,0 % (3,0%)	Vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans vs absence de vaccination pédiatrique en masse + vaccination des personnes âgées et à risque uniquement (statu quo)	Souche A Souche B	Type : TIV, LAIV (trivalent ou tétravalent non précisé) Prix : 10,64 € (TIV), 20,02 € (LAIV) + 6,65 € (admin.)	Efficacité (prévention grippe) : 59 % (TIV), 80 % (LAIV) CV : 50 %	► Du point de vue du payeur public, le RDCR serait de 2 265 € par QALY. Dans la perspective sociétale, la vaccination des enfants domine le statu quo.
Pays-Bas de Boer, 2020 (127)	Perspective sociétale HT : 20 ans CE : 20 000 €	Coût-utilité Modèle de transmission dynamique stochastique SIR QDV : oui	4,0 % (1,5%)	Vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 16 ans vs absence de vaccination pédiatrique en masse + vaccination des personnes âgées et à risque uniquement (statu quo)	A/H1N1 A/H3N2 B/Victoria B/Yamagata	Type : tétravalent (LAIV) Prix : 14,95 €	Efficacité (prévention grippe) : 45 % CV : 50 %	► Le programme de vaccination des enfants est considéré comme très coût-efficace, avec un RDCR de 3 944 € par QALY par rapport au statu quo.
France Gerlier, 2017 (124)	Sécurité sociale HT : 10 ans CE : non précisé	Coût-efficacité SEIRS dynamique QDV : non	4,0 % (4,0 %%)	Vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans vs absence de vaccination pédiatrique en masse + vaccination des	A/H1N1 A/H3N2 B/Victoria B/Yamagata	Type : tétravalent (LAIV) Prix : 30,37 € + 23 € (admin.)	Efficacité (prévention grippe) : 80 % CV : jusqu'à 50 %	Le RDCR est de 18 001 € par année de vie gagnée, et les auteurs estiment le RDCR à 1 596 € par année de vie gagnée dans une perspective

Pays 1er auteur, année, réfé- rence	Perspective, horizon temp. (HT), seuil de coût-efficacité dans le pays (CE)	Type d'analyse, de modèle, inclu- sion de la qualité de vie (QDV)	Taux d'ac- tualisation : coûts (bé- néfices)	Comparateur(s)	Type de grippe	Vaccin(s) : type, prix	Vaccins : efficacité (%), couverture (CV %)	Résultats
				personnes âgées et à risque uniquement (statu quo)				sociétale et dans une analyse de sensibilité.

Annexe 9. Résultats de la revue systématique de la littérature des publications médico-économiques réalisée par la HAS

Tableau 37. Résultats et détails de toutes les analyses économiques des programmes de vaccination des enfants contre la grippe saisonnière, pertinents à la situation actuelle en France

Pays 1er auteur, année, référence	Perspective, horizon temp. (HT), seuil de coût-efficacité du pays (CE)	Type d'analyse, de modèle, inclusion de la qualité de vie (QDV)	Taux d'actualisation : coûts (bénéfices)	Comparateur(s)	Type de grippe	Vaccin(s) : type, prix	Vaccins : efficacité (%), couverture (CV %)	Résultats
Allemagne Molnar, 2022 (117)	Sociétale HT : 20 ans CE : 50 000 €	Coût-utilité Modèle stochastique dynamique individuel SEIR QDV : oui	3 % (1 %)	Vaccination de tous les enfants âgés de 6 mois à 17 ans vs absence de vaccination pédiatrique en masse + vaccination des personnes âgées et à risque uniquement (statu quo)	A/H1N1 A/H3N2 B/Victoria B/Yamagata	Type : tétravalent Prix : 13,11 € + 7,80 € (admin.)	Efficacité (prévention grippe) selon l'âge : - 6 mois-2 ans : 49,8 % - 3-8 ans : 55,4 % - 9-15 ans : 69,0 % - 16-17 ans : 63,0 % CV : 40 %	Dans la perspective sociétale, le programme de vaccination permettrait d'économiser des coûts et dominerait le statu quo.
Allemagne Scholz, 2021 (118)	Sociétale HT : 1 an, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie CE : 49 800 €	Coût-utilité Modèle dynamique déterministe de type SEIR QDV : oui	3 % (3 %)	Vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 9 ans vs absence de vaccination pédiatrique en masse + vaccination des personnes âgées et à risque uniquement (statu quo)	Grippe saisonnière sans autre précision	Type : tétravalent Prix : 15,97 € par dose + 7,37 € (admin.)	Efficacité : pas de données présentées CV : 40 %	Les deux programmes de vaccination ont dominé le statu quo dans la perspective sociétale. - Dans la perspective du payeur public, le RDCR pour la vaccination des enfants âgés de 2 à 9 ans était de 1 000 € par QALY ; pour la vaccination des enfants âgés de 2 à 17 ans, il était de 1 760 € par QALY.
Angleterre Hill, 2020 (143)	Sécurité sociale HT : 5 ans, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur	Coût-utilité SEIR Modèle dynamique déterministe	3,5% (3,5%)	Vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 16 ans vs absence de vaccination pédiatrique en	A/H1N1 A/H3N2 B/Victoria B/Yamagata	Type : tétravalents et trivalents (aucun autre détail fourni)	Efficacité : variable, en fonction de la souche de la grippe et du groupe d'âge,	- Le prix seuil du vaccin pour la vaccination des enfants âgés de 2 à 16 ans varie de 12,55 £ à 21,94 £, en fonction de la limite inférieure de l'âge de vaccination des personnes âgées. - Plus cette limite d'âge est basse, plus

Pays 1er auteur, année, référence	Perspective, horizon temp. (HT), seuil de coût-efficacité du pays (CE)	Type d'analyse, de modèle, inclusion de la qualité de vie (QDV)	Taux d'actualisation : coûts (bénéfices)	Comparateur(s)	Type de grippe	Vaccin(s) : type, prix	Vaccins : efficacité (%), couverture (CV %)	Résultats
	toute la durée de la vie CE : 20 000 £	QDV : oui		masse + vaccination des personnes âgées et à risque uniquement (statu quo)		Prix : variable, la modélisation utilise un prix seuil pour évaluer le rapport coût-efficacité	mais tous contre l'infection CV : 60 %	le prix seuil pour la vaccination des enfants est bas. - Ces prix seuils se situent dans les limites du coût par dose des vaccins utilisés en Angleterre. ► La vaccination des enfants est jugée très coût-efficace.
Angleterre Hodgson, 2017 (123)	Sécurité sociale HT : 1 an, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie CE : 15 000 £	Coût-utilité SEEIIR dynamique déterministe QDV : oui	3,5% (3,5%)	Vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 16 ans vs absence de vaccination pédiatrique en masse + vaccination des personnes âgées et à risque uniquement (statu quo)	A/H1N1 A/H3N2 Souche B	Type : LAIV (mais pas d'infos sur la valence) Prix : 15,55 £	Efficacité (prévention grippe) : 42 % à 70 %, selon la souche B circulante CV : 70 %	► La mise en œuvre précoce du programme de vaccination pédiatrique est aussi efficace pour réduire les cas de grippe dans la population âgée que le statu quo. - Le RDCR pour le programme de vaccination des personnes âgées augmente à mesure que la vaccination des enfants est plus efficace.
Angleterre Thorrington, 2015 (122)	Sécurité sociale HT : 1 an, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie CE : 20 000 £	Coût-utilité SEEIIR dynamique QDV : oui	3,5 % (3,5 %)	Vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 16 ans vs absence de vaccination pédiatrique en masse + vaccination des personnes âgées et à risque uniquement (statu quo)	Grippe saisonnière (sans distinction des souches)	Type : vivant atténué (pas de détails sur le trivalent ou le tétravalent) Prix : 17,03 £	Efficacité (prévention grippe) : 70 % CV : variable (pas de détails, les auteurs ont supposé la CV à 0 % dans la population générale des enfants, bien que certains enfants dans les groupes à risque aient été vaccinés)	- Ce programme de vaccination coûte 14 394 £ par QALY. - Le fait de cibler les écoles primaires réduit le RDCR à 3 177 £ par QALY avec un taux de CV de 100 %. - Une CV de 100 % dans les écoles secondaires coûte 4 280 £ par QALY. Vacciner un peu plus d'enfants du primaire (CV de 48 %) que du secondaire (CV de 34 %) est le scénario le plus coût-efficace (RDCR 16 152 £ par QALY), si les deux groupes d'âge sont vaccinés.

Pays 1er au- teur, an- née, référence	Perspective, horizon temp. (HT), seuil de coût-efficacité du pays (CE)	Type d'ana- lyse, de mo- dèle, inclusion de la qualité de vie (QDV)	Taux d'ac- tualisa- tion : coûts (bé- néfices)	Comparateur(s)	Type de grippe	Vaccin(s) : type, prix	Vaccins : efficacité (%), couverture (CV %)	Résultats
Angleterre Sand- mann, 2022 (115)	Sécurité sociale HT : 1 an, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie CE : non précisé	Coût-utilité SEEIIR dyna- mique QDV : oui	3% (3%)	Vaccination des groupes à risque (statu quo) vs vac- cination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans vs vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans et vaccination des groupes à risque.	A/H1N1 A/H3N2 Souche B	Type : trivalent et tétravalent (chez l'enfant) Prix : 12,20 £ (admin), 6,86 £ (TIV), 9,94 £ (QIV)	Efficacité (préven- tion grippe) : 70 % (années où les souches contenues dans le vaccin cor- respondent aux souches en circula- tion) à 40 % (an- nées où les souches contenues dans le vaccin ne corres- pondent pas aux souches circulantes) CV : 10 %, 25 %, 50 %, 75 %	<ul style="list-style-type: none"> ▶ La combinaison d'une CV de 50 % chez les enfants, et de la vaccination des personnes âgées avec un vaccin amélioré, réduit le nbre d'hospitalisations de 55,3 / 100 000 das. - Les décès sont réduits de 6,2 / 100 000 das si les personnes âgées reçoivent un vaccin tétravalent ; de 7,5 / 100 000 das si elles reçoivent un vaccin amélioré ; de 9,9 / 100 000 das si 50 % des enfants sont vaccinés avec un vaccin trivalent ; de 11,9 / 100 000 das si ce vaccin est tétravalent. ▶ La combinaison d'une couverture vaccinale de 50 % chez les enfants, et de la vaccination des personnes âgées avec un vaccin amélioré, réduit le nombre de décès de 15,8 / 100 000 das. - En prenant la moyenne de tous les pays étudiés dans l'analyse, les programmes de vaccination les plus coût-efficace impliquaient toujours la vaccination des enfants avec un vaccin tétravalent et le changement du vaccin pour les personnes âgées par un vaccin amélioré.
Angleterre et Pays de Galles	Sécurité sociale HT : 1 an, mais la prévention de la mortalité a été	Coût-utilité SEEIIR dyna- mique	3,5% (3,5%)	Vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 16 ans vs absence	A/H1N1 A/H3N2 Souche B	Type : vivant atténué (pas de détails sur	Efficacité (préven- tion grippe) : 70 % les années où les souches contenues	<ul style="list-style-type: none"> - Vacciner les enfants contre la grippe saisonnière est coût-efficace, quel que soit le groupe d'âge vacciné. - Vacciner tous les enfants âgés de 2 à

Pays 1er au- teur, an- née, référence	Perspective, horizon temp. (HT), seuil de coût-efficacité du pays (CE)	Type d'ana- lyse, de mo- dèle, inclusion de la qualité de vie (QDV)	Taux d'ac- tualisa- tion : coûts (bé- néfices)	Comparateur(s)	Type de grippe	Vaccin(s) : type, prix	Vaccins : efficacité (%), couverture (CV %)	Résultats
Wenzel, 2021 (142)	évaluée sur toute la durée de la vie CE : 20 000 £	QDV : oui		de vaccination pé- diatrique en masse + vaccina- tion des per- sonnes âgées et à risque uniquement (statu quo)		le trivalent ou le tétravalent) Prix : 20,14 £ (à l'école)	dans le vaccin cor- respondent aux souches en circula- tion à 40 % les an- nées où les souches contenues dans le vaccin ne corres- pondent pas aux souches circulantes. CV : 30 %, 55 %, 70 % chez les en- fants âgés de 2 à 16 ans (pas de dé- tails, les auteurs ont supposé la CV à 0 % dans la popula- tion générale des enfants, bien que certains enfants à risque aient été vac- cinés).	16 ans est la plus coûteuse (75,6 mil- lions £) avec un RDCR de 2 909 £ par QALY, par rapport au scénario de vac- cination des enfants âgés de 5 à 16 ans qui a le coût le plus élevé (59,5 mil- lions £) et un RDCR de 1 972 £ par QALY), qui, comme tous les autres scé- narios (par ordre croissant de coûts nets) : i) 2 à 4 ans, ii) 12 à 16 ans, iii) 5 à 11 ans, iv) 5 à 16 ans) est très coût- efficace.
Angleterre et Pays de Galles Gibson, 2016 (116)	Sécurité sociale HT : 5 ans CE : 30 000 £	Coût-utilité SEIR Modèle dynamique dé- terministe QDV : oui	3,5% (3,5%)	Vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans vs absence de vaccination pé- diatrique en masse + vaccina- tion des per- sonnes âgées et à risque uniquement (statu quo)	Grippe sai- sonnière (sans dis- tinction des souches)	Type : LAIV (mais pas d'infos sur la valence) TIV Prix : - LAIV : 14,00 £ - TIV : 2,22 à 5,55 £ selon le pays	Efficacité (préven- tion grippe) : 80 % (LAIV) ; 59 % (TIV) CV : 50 %	RDCR : 6 208 £ par QALY

Pays 1er au- teur, an- née, référence	Perspective, horizon temp. (HT), seuil de coût-efficacité du pays (CE)	Type d'ana- lyse, de mo- dèle, inclusion de la qualité de vie (QDV)	Taux d'ac- tualisa- tion : coûts (bé- néfices)	Comparateur(s)	Type de grippe	Vaccin(s) : type, prix	Vaccins : efficacité (%), couverture (CV %)	Résultats
Brésil Gibson, 2016 (116)	Sécurité sociale HT : 5 ans CE : 30 000 £	Coût-utilité SEIR Modèle dynamique dé- terministe QDV : oui	3,0 % (3,0 %)	Vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans vs absence de vaccination pé- diatrique en masse + vaccina- tion des per- sonnes âgées et à risque uniquement (statu quo)	Grippe sai- sonnière (sans dis- tinction des souches)	Type : LAIV (mais pas d'infos sur la valence), TIV Prix : 14,00 £ (LAIV) ; 2,22 à 5,55 £ selon le pays (TIV)	Efficacité (préven- tion grippe) : 80 % LAIV ; 59 % (TIV) CV : 50 %	RDCR : 2 817 £par QALY
Écosse Sand- mann, 2022 (115)	Sécurité sociale HT : 1 an, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie CE : non précisé	Coût-utilité SEEIR dyna- mique QDV : oui	3 % (3 %)	Vaccination des groupes à risque (statu quo) vs vac- cination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans vs vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans et vaccination des groupes à risque.	A/H1N1 A/H3N2 Souche B	Type : trivalent et tétravalent (chez l'enfant) Prix : 12,20 £ (admin) + 6,86 £ (TIV), 9,94 £ (QIV)	Efficacité (préven- tion grippe) : 70 % les années où les souches contenues dans le vaccin cor- respondent aux souches en circula- tion à 40 % les an- nées où les souches contenues dans le vaccin ne corres- pondent pas aux souches circulantes. CV : 10 %, 25 %, 50 %, 75 %	► En prenant la moyenne de tous les pays étudiés dans l'analyse, les pro- grammes de vaccination les plus coût- efficace impliquent la vaccination des enfants avec un vaccin tétravalent et le changement du vaccin pour les per- sonnes âgées par un vaccin amélioré.
Espagne Gibson, 2016 (116)	Sécurité sociale HT : 5 ans CE : 30 000 £	Coût-utilité SEIR Modèle dynamique dé- terministe	3,0 % (3,0 %)	Vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans vs absence de vaccination	Grippe sai- sonnière (sans dis- tinction des souches)	Type : LAIV (pas d'infos sur la va- lence), TIV	Efficacité (préven- tion grippe) : 80 % (LAIV), 59 % (TIV) CV : 50 %	RDCR : LAIV dominante

Pays 1er auteur, année, référence	Perspective, horizon temp. (HT), seuil de coût-efficacité du pays (CE)	Type d'analyse, de modèle, inclusion de la qualité de vie (QDV)	Taux d'actualisation : coûts (bénéfices)	Comparateur(s)	Type de grippe	Vaccin(s) : type, prix	Vaccins : efficacité (%), couverture (CV %)	Résultats
		QDV : oui		pédiatrique en masse + vaccination des personnes âgées et à risque uniquement (statu quo)		Prix : 14,00 £ (LAIV) ; 2,22 à 5,55 £ (TIV) selon le pays		
Espagne Sandmann, 2022 (115)	Sécurité sociale HT : 1 an, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie CE : non précisé	Coût-utilité SEIIR dynamique QDV : oui	3,0 % (3,0 %)	Vaccination des groupes à risque (statu quo) vs vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans vs vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans et vaccination des groupes à risque.	A/H1N1 A/H3N2 Souche B	Trivalent et tétravalent vaccins chez les enfants Espagne €6 (admin), €2,90 (TIV), €6 (QIV)	Efficacité (prévention grippe) : 70 % les années où les souches contenues dans le vaccin correspondent aux souches en circulation à 40 % les années où les souches contenues dans le vaccin ne correspondent pas aux souches circulantes CV : 10 %, 25 %, 50 %, 75 %	- En prenant la moyenne de tous les pays étudiés dans l'analyse, les programmes de vaccination les plus coût-efficace impliquent la vaccination des enfants avec un vaccin tétravalent et le changement du vaccin pour les personnes âgées par un vaccin amélioré.
États-Unis Lee, 2010 (175)	Perspective sociale HT : 1 an, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie CE : 50 000 US\$	Coût-utilité MCMC QDV : oui	3,0 % (3,0 %)	Vaccination de tous les enfants de 6 mois à 18 ans vs absence de vaccination	Grippe saisonnière (sans distinction des souches)	Type : LAIV (pas d'infos sur la valence), TIV Prix : 25 US\$ (LAIV), 15 US\$ (TIV)	Efficacité (prévention grippe) : 82 % (LAIV), 59 % (TIV) CV : S.O.	- Vacciner les enfants en octobre avec le vaccin TIV a un RDCR de 27 901 US\$ à 36 413 US\$ et pour le LAIV de 36 538 US\$ à 46 266 US\$ - Le TIV reste coût-efficace s'il est administré en décembre (RDCR de 33 639 US\$ à 44 511 US\$), mais le RDCR dépasse le seuil si la vaccination est administrée après décembre. - Le LAIV a un RDCR de 28 988 US\$ à 38 350 US\$ s'il est administré en

Pays 1er au- teur, an- née, référence	Perspective, horizon temp. (HT), seuil de coût-efficacité du pays (CE)	Type d'ana- lyse, de mo- dèle, inclusion de la qualité de vie (QDV)	Taux d'ac- tualisa- tion : coûts (bé- néfices)	Comparateur(s)	Type de grippe	Vaccin(s) : type, prix	Vaccins : efficacité (%), couverture (CV %)	Résultats
								novembre, mais il dépasse le seuil s'il est administré après novembre. - Le vaccin TIV est toujours plus coût-efficace que le vaccin LAIV.
États-Unis Prosser, 2006 (172)	Perspective so- ciétale HT : 1 an, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie CE : S.O.	Coût-utilité Arbre de déci- sion statique QDV : oui	0% (0%)	Vaccination de tous les enfants âgés de 6 mois à 17 ans vs ab- sence de vaccina- tion pédiatrique en masse + vaccina- tion des per- sonnes âgées et à risque uniquement (statu quo)	Grippe sai- sonnière (sans dis- tinction des souches)	Type : IIV et LAIV, sans in- fos sur la va- lence Prix : 9,56 US\$ (IIV chez les en- fants < 3 ans), 6,86 US\$ (IIV chez les en- fants ≥ 3 ans), 12,89 US\$ (LAIV), + 25 US\$ (ad- min.)	Efficacité (préven- tion grippe) : 69 % (IIV), 83,8 % (LAIV) CV : 100 %	Les RDCR pour chaque groupe d'âge et chaque vaccin sont les suivants : - 6-23 mois : 12 000 \$US (IIV), 9 000 US\$ (LAIV) - 2 ans : 18 000 US\$ (IIV), 15 000 US\$ (LAIV) - 3-4 ans : 28 000 US\$ (IIV), 25 000 US\$ (LAIV) - 5-11 ans : 79 000 US\$ (IIV), 72 000 US\$ (LAIV) - 12-17 ans : 119 00 US\$ (IIV), 109 000 US\$ (LAIV)
États-Unis Schmier, 2008 (173)	Perspective so- ciétale HT : 1 an CE : S.O.	Coût-bénéfice Arbre de déci- sion statique QDV : non	S.O. (S.O.)	Vaccination de tous les enfants âgés de 5 à 18 ans vs ab- sence de vaccina- tion	Grippe sai- sonnière (sans dis- tinction des souches)	Type : LAIV, pas d'infos sur la valence Prix : 17,95 US\$ + 2,95 US\$ (ad- min)	Efficacité (préven- tion grippe) : S.O. CV : 47 %	Après avoir pris en compte les coûts de vaccination, les coûts médicaux et les coûts de productivité, les auteurs esti- ment que les économies différentielles s'élèvent à 171,96 US\$ par ménage pendant la saison grippale au cours de laquelle l'étude a été menée.
Finlande Salo, 2006 (174)	Perspective so- ciétale HT : 2 ans CE : S.O.	Coût-bénéfice Arbre de déci- sion statique QDV : non	0 % (0 %)	Vaccination de tous les enfants âgés de 6 mois à 13 ans vs ab- sence de	Grippe sai- sonnière (sans	Type : vaccin inactivé Type : 2,30 € + coût admin,	Efficacité (préven- tion grippe) : 80% CV : 100 %	- Concernant les coûts médicaux, la vaccination permet d'économiser 4 278 280 € - La réduction des frais de déplacement liés à la grippe est de 741 054 €, mais

Pays 1er au- teur, an- née, référence	Perspective, horizon temp. (HT), seuil de coût-efficacité du pays (CE)	Type d'ana- lyse, de mo- dèle, inclusion de la qualité de vie (QDV)	Taux d'ac- tualisa- tion : coûts (bé- néfices)	Comparateur(s)	Type de grippe	Vaccin(s) : type, prix	Vaccins : efficacité (%), couverture (CV %)	Résultats
				vaccination pédi- atrique en masse + vaccination des personnes âgées et à risque uni- quement (statu quo)	distinction des souches)	mais ce n'est pas clair		comme le programme a entraîné des frais de déplacement des parents vers les centres de vaccination (4 534 266 €), le coût net de déplacement est de 3 793 212 € - Les économies sociétales nettes (ré- duction nette de la perte de productivité due à la grippe ou aux réactions à la vaccination) sont de 11 055 824 €. - Les économies nettes réalisées grâce au programme de vaccination sont de 11 540 892 €.
France Sand- mann, 2022 (115)	Sécurité sociale HT : 1 an, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie CE : non précisé	Coût-utilité SEIIR dyna- mique QDV : oui	3,0 % (3,0 %)	Vaccination des groupes à risque (statu quo) vs vac- cination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans vs vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans et vaccination des groupes à risque.	A/H1N1 A/H3N2 Souche B	Type : trivalent et tétravalent (vaccins chez les enfants) Prix : 6,10 € (TIV), 11,20 € (QIV) + 9,3 € (admin),	Efficacité (préven- tion grippe) : 70 % les années où les souches contenues dans le vaccin cor- respondent aux souches en circula- tion, 40 % les an- nées où les souches contenues dans le vaccin ne corres- pondent pas aux souches circulantes CV : 10 %, 25 %, 50 %, 75 %	► En prenant la moyenne de tous les pays étudiés dans l'analyse, les pro- grammes de vaccination les plus coût- efficace impliquent toujours la vaccina- tion des enfants avec un vaccin tétrava- lent et le changement du vaccin pour les personnes âgées par un vaccin amélioré.
Irlande Sand- mann, 2022 (115)	Sécurité sociale HT : 1 an, mais la prévention de la mortalité a été	Coût-utilité SEIIR dyna- mique QDV : oui	3,0% (3,0%)	Vaccination des groupes à risque (statu quo) vs vac- cination de tous les enfants âgés	A/H1N1 A/H3N2 Souche B	Type : trivalent et tétravalent (vaccins chez les enfants)	Efficacité (préven- tion grippe) : 70 % les années où les souches contenues dans le vaccin	► En prenant la moyenne de tous les pays étudiés dans l'analyse, les pro- grammes de vaccination les plus coût- efficace impliquent toujours la vaccina- tion des enfants avec un vaccin

Pays 1er au- teur, an- née, référence	Perspective, horizon temp. (HT), seuil de coût-efficacité du pays (CE)	Type d'ana- lyse, de mo- dèle, inclusion de la qualité de vie (QDV)	Taux d'ac- tualisa- tion : coûts (bé- néfices)	Comparateur(s)	Type de grippe	Vaccin(s) : type, prix	Vaccins : efficacité (%), couverture (CV %)	Résultats
	évaluée sur toute la durée de la vie CE : non précisé			de 2 à 17 ans vs vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans et vaccination des groupes à risque.		Prix : 10 € (TIV), 10 € (QIV) + 25 € (admin)	correspondent aux souches en circula- tion, 40 % les an- nées où les souches contenues dans le vaccin ne corres- pondent pas aux souches circulantes CV : 10 %, 25 %, 50%, 75 %	tétravalent et le changement du vaccin pour les personnes âgées par un vaccin amélioré.
Japon Tsuzuki, 2020 (126)	Sécurité sociale HT : 3 ans, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie CE : 50 000 US\$	Coût-utilité SEEIIR dyna- mique QDV : oui	2,0% (2,0%)	Vaccination de tous les enfants âgés de 0 à 14 ans vs absence de vaccination pé- diatrique en masse + vaccina- tion des per- sonnes âgées et à risque uniquement (statu quo)	A/H1N1 A/H3N2 B/Victoria B/Yama- gata	Type : tétrava- lent Prix : 38,00 US\$	Efficacité (préven- tion grippe) : 45 % [IC95 % : 41 ; 49] CV : 90 %	- Par rapport au statu quo : la vaccina- tion des enfants âgés de 0 à 14 ans ré- duit les coûts annuels moyens de 647 607 US\$ et de gagner 36 041 QALY, la vaccination des adultes > 50 ans augmente les coûts de 728 314 US\$ et permet de gagner 5 453 QALY ► La vaccination des enfants domine toutes les stratégies de vaccination des adultes âgés de 50 ans et plus, quel que soit leur âge.
Navarre (région d'Espagne) Sand- mann, 2022 (115)	Sécurité sociale HT : 1 an, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie CE : non précisé	Coût-utilité SEEIIR dyna- mique QDV : oui	3,0% (3,0%)	Vaccination des groupes à risque (statu quo) vs vac- cination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans vs vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans et vaccination	A/H1N1 A/H3N2 Souche B	Type : trivalent et tétravalent (vaccins chez les enfants) Prix : 2,9 € (TIV), 6 € (QIV) + 6 € (admin)	Efficacité (préven- tion grippe) : 70 % les années où les souches contenues dans le vaccin cor- respondent aux souches en circula- tion, 40 % contre l'infection pendant les années où les	► En prenant la moyenne de tous les pays étudiés dans l'analyse, les pro- grammes de vaccination les plus coût- efficace impliquent toujours la vaccina- tion des enfants avec un vaccin tétrava- lent et le changement du vaccin pour les personnes âgées par un vaccin amélioré.

Pays 1er au- teur, an- née, référence	Perspective, horizon temp. (HT), seuil de coût-efficacité du pays (CE)	Type d'ana- lyse, de mo- dèle, inclusion de la qualité de vie (QDV)	Taux d'ac- tualisa- tion : coûts (bé- néfices)	Comparateur(s)	Type de grippe	Vaccin(s) : type, prix	Vaccins : efficacité (%), couverture (CV %)	Résultats
				des groupes à risque.			souches contenues dans le vaccin ne correspondent pas aux souches circu- lantes CV : 10 %, 25 %, 50 %, 75 %	
Pays-Bas Sand- mann, 2022 (115)	Sécurité sociale HT : 1 an, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie CE : non précisé	Coût-utilité SEIIR dyna- mique QDV : oui	3,0 % (3,0 %)	Vaccination des groupes à risque (statu quo) vs vac- cination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans vs vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans et vaccination des groupes à risque.	A/H1N1 A/H3N2 Souche B	Type : trivalent et tétravalent (vaccins chez les enfants) Prix : 3,60 € (TIV), 7,2 € (QIV) + 11,40 € (ad- min),	Efficacité (préven- tion grippe) : 70 % les années où les souches contenues dans le vaccin cor- respondent aux souches en circula- tion, 40 % les an- nées où les souches contenues dans le vaccin ne corres- pondent pas aux souches circulantes CV : 10 %, 25 %, 50 %, 75 %	► En prenant la moyenne de tous les pays étudiés dans l'analyse, les pro- grammes de vaccination les plus coût- efficace impliquent toujours la vaccina- tion des enfants avec un vaccin tétrava- lent et le changement du vaccin pour les personnes âgées par un vaccin amélioré.
Pays-Bas de Boer, 2021 (128)	Perspective so- ciétale HT : 20 ans CE : 20 000 €	Coût-utilité SEIR Modèle dynamique dé- terministe QDV : oui	4,0% (1,5 %)	Vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans vs absence de vaccination pé- diatrique en masse + vaccina- tion des per- sonnes âgées et à	A/H1N1 A/H3N2 B/Victoria B/Yama- gata	Tétravalent LAIV €11,36 (ad- min) QLAIV: €5,38	Efficacité (préven- tion grippe) : 48 % contre l'infection CV : 50 %	Tous les programmes de vaccination considérés sont dominés par la vacci- nation des enfants âgés de 2 à 17 ans, car ce programme permet de réaliser des économies (1,715 million €) avec 79,6 QALYs gagnés. ► Si l'évaluation économique était limi- tée à la perspective du payeur public, le même programme serait encore

Pays 1er au- teur, an- née, référence	Perspective, horizon temp. (HT), seuil de coût-efficacité du pays (CE)	Type d'ana- lyse, de mo- dèle, inclusion de la qualité de vie (QDV)	Taux d'ac- tualisa- tion : coûts (bé- néfices)	Comparateur(s)	Type de grippe	Vaccin(s) : type, prix	Vaccins : efficacité (%), couverture (CV %)	Résultats
				risque uniquement (statu quo)				dominant par rapport à tous les autres programmes de vaccination avec un RDCR de 22 807 € par QALY.
Portugal Sand- mann, 2022 (115)	Sécurité sociale HT : 1 an, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie CE : non précisé	Coût-utilité SEIIR dyna- mique QDV : oui	3,0% (3,0%)	Vaccination des groupes à risque (statu quo) vs vac- cination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans vs vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans et vaccination des groupes à risque.	A/H1N1 A/H3N2 Souche B	Type : trivalent et tétravalent (vaccins chez les enfants) Prix : 6,05 € (TIV), 12,5 € (QIV) + 28 € (admin),	Efficacité (préven- tion grippe) : 70 % les années où les souches contenues dans le vaccin cor- respondent aux souches en circula- tion, 40 % les an- nées où les souches contenues dans le vaccin ne corres- pondent pas aux souches circulantes CV : 10 %, 25 %, 50 %, 75 %	► En prenant la moyenne de tous les pays étudiés dans l'analyse, les programmes de vaccination les plus coût-efficaces impliquaient toujours la vaccination des enfants avec un vaccin tétravalent et le changement du vaccin pour les personnes âgées par un vaccin amélioré.
Taiwan Gibson, 2016 (116)	Sécurité sociale HT : 5 ans CE : 30 000 £	Coût-utilité SEIR Modèle dynamique dé- terministe QDV : oui	3,0 % (3,0 %)	Vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans vs absence de vaccination pé- diatrique en masse + vaccina- tion des per- sonnes âgées et à risque uniquement (statu quo)	Grippe sai- sonnière (sans dis- tinction des souches)	LAIV (mais pas d'infos sur la valence) TIV LAIV : £ 14,00 TIV : £ 2,22 à 5,55 selon le pays	Efficacité (préven- tion grippe) : 80 % (LAIV), 59 % (TIV) CV : 50 %	► à Taiwan - RDCR LAIV dominante

Pays 1er au- teur, an- née, référence	Perspective, horizon temp. (HT), seuil de coût-efficacité du pays (CE)	Type d'ana- lyse, de mo- dèle, inclusion de la qualité de vie (QDV)	Taux d'ac- tualisa- tion : coûts (bé- néfices)	Comparateur(s)	Type de grippe	Vaccin(s) : type, prix	Vaccins : efficacité (%), couverture (CV %)	Résultats
Thaïlande Meeyai, 2015 (125)	Perspective so- ciétale HT : 4 ans, mais la prévention de la mortalité a été évaluée sur toute la durée de la vie CE : 10 000 in- ternational \$	Coût-utilité SEIR dyna- mique détermi- niste QDV : Oui (DA- LYs)	S.O. (S.O.)	Vaccination de tous les enfants âgés de 2 à 17 ans vs absence de vaccination pé- diatrique en masse + vaccina- tion des per- sonnes âgées et à risque uniquement (statu quo)	A/H1N1 A/H3N2 Souche B	Type : trivalent (LAIV ou TIV) Prix : - 11,30 inter- national \$ (TIV) ; 18,1 in- ternational \$ (LAIV) ; - Admin : 6,6 internatio- national \$ (2 à 5 ans) ; 10,4 internatio- national \$ (6 à 17 ans)	Efficacité (préven- tion grippe) : 48,5 % (TIV), 90,0 % (LAIV) CV : 66 %	- Le RDCR est de 5 748 I\$ par QALY.

admin. : administration du vaccin ; x / 100 00 da : x pour 100 000 doses administrées ; CV : couverture vaccinale ; HT : horizon temporel ; QDV : qualité de vie ; nbre : nombre ; LAIV : vaccin vivant atténué ; TIV : vaccin trivalent

Références bibliographiques

1. Santé publique France. La grippe, une épidémie saisonnière [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/articles/la-grippe-une-epidemie-saisonniere>
2. Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2022. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2022. <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
3. Organisation mondiale de la santé. Vaccins antigrippaux : note de synthèse de l’OMS – mai 2022. Relevé Epidémiol Hebdo 2022;97(19):185-208.
4. Bernard-Stoecklin S, Campèse C, Parent du Châtelet I. Fardeau de la grippe en France métropolitaine : bilan des données de surveillance des épidémies de 2011-2012 à 2021-2022. Saint-Maurice: Santé publique France; 2023. 16 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/>
5. Santé publique France. Analyse de l'exhaustivité et de la qualité de la surveillance des gripes sévères, 2009-2013. Saint-Maurice: SPF; 2017. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/rapport-synthese/analyse-de-l-exhaustivite-et-de-la-qualite-de-la-surveillance-des-gripes-severes-2009-2013>
6. Pivette M, Loury P. Focus. Analyse de l'exhaustivité de la surveillance des gripes sévères en France métropolitaine, saison 2017-2018. Bull Epidémiol Hebdo 2019;(28):571-2.
7. Haute Autorité de Santé. Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière INFLUVAC TETRA chez les enfants âgés de 6 à 35 mois. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3295272/fr/utilisation-du-vaccin-contre-la-grippe-saisonniere-influvac-tetra-chez-les-enfants-ages-de-6-a-35-mois
8. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. VAXIGRIPTETRA, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin grippal quadrivalent (inactivé, à virion fragmenté). Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2016. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0283335.htm>
9. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. INFLUVAC TETRA, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin grippal inactivé à antigènes de surface. Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2017. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0316720.htm>
10. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. FLUARIXTETRA suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté. Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2013. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224339.htm>
11. Agence européenne des médicaments. Fluenz Tetra suspension pour pulvérisation nasale. Vaccin grippal (vivant atténué, nasal). Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2013. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluenz-tetra-epar-product-information_fr-0.pdf
12. Agence européenne des médicaments. Flucelvax Tetra - suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin grippal inactivé (antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires). Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flucelvax-tetra-epar-product-information_fr.pdf
13. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines, 12 march 1997. London: CPMP; 1997. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-harmonisation-requirements-influenza-vaccines_en.pdf
14. European Medicines Agency. Guideline on influenza vaccines. Non-clinical and clinical module. London: EMA; 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf
15. Davies JR, Grilli EA. Natural or vaccine-induced antibody as a predictor of immunity in the face of natural challenge with influenza viruses. *Epidemiol Infect* 1989;102(2):325-33. <http://dx.doi.org/10.1017/s0950268800030004>
16. Chang CY, Cho CY, Lai CC, Lu CY, Chang LY, Hung MC, *et al*. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in healthy subjects aged 3 to 17 years old: a phase III, open label, single-arm study. *Vaccine* 2020;38(22):3839-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.03.048>
17. Haute Autorité de Santé. FLUARIXTETRA, suspension injectable en seringue préremplie. B/1 seringue pré-remplie en verre de 0,5 mL avec 1 aiguille (CIP : 34009 300 291 9 0). B/1 seringue pré-remplie en verre de 0,5 mL avec 2 aiguilles (CIP : 34009 300 292 2 0). B/1 seringue pré-remplie en verre de 0,5 mL sans aiguille (CIP : 34009 274 425 9 9). B/10 seringues pré-remplies en verre de 0,5 mL sans aiguille (CIP : 34009 300 291 6 9). Vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté. Avis de la Commission de la transparence du 11 juillet 2018. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2870201/fr/fluarixtetra-vaccin-quadrivalent-contre-la-grippe-saisonniere-vaccin-grippal-quadrivalent-inactive-a-virion-fragmente
18. Haute Autorité de Santé. VAXIGRIPTETRA, suspension injectable en seringue préremplie. B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL avec aiguille attachée (CIP : 34009 300 677 2 7). B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL sans aiguille (CIP : 34009 300 677 5 8). Vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté. Avis de la Commission de la transparence du 11 juillet 2018. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2870210/fr/vaxigrip-tetra-virus-grippal-inactive-fragmente/-virus-de-la-grippe-fragmente-inacti

19. Haute Autorité de Santé. Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière VAXIGRIP TETRA. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2800989/fr/utilisation-du-vaccin-contre-la-grippe-saisonniere-vaxigrip-tetra

20. Haute Autorité de Santé. Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière VAXIGRIP TETRA chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2867596/fr/utilisation-du-vaccin-contre-la-grippe-saisonniere-vaxigriptetra-chez-les-nourrissons-et-enfants-ages-de-6-mois-a-3-ans

21. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. INFLUVAC TETRA, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin grippal inactivé à antigènes de surface. Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2022.

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60716805&typedoc=R&ref=R0391539.htm>

22. Haute Autorité de Santé. Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière INFLUVAC TETRA chez les enfants âgés de 3 à 17 ans. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3083866/fr/utilisation-du-vaccin-contre-la-grippe-saisonniere-influvac-tetra-chez-les-enfants-ages-de-3-a-17-ans

23. Haute Autorité de Santé. Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FLUCELVAX TETRA chez les adultes et les enfants âgés de plus de 9 ans. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3115300/fr/utilisation-du-vaccin-contre-la-grippe-saisonniere-flucelvax-tetra-chez-les-adultes-et-les-enfants-ages-de-plus-de-9-ans

24. Nolan T, Fortanier AC, Leav B, Pöder A, Bravo LC, Szymański HT, *et al.* Efficacy of a cell-culture-derived quadrivalent influenza vaccine in children. *N Engl J Med* 2021;385(16):1485-95.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024848>

25. Huang C, Fu X, Zhou Y, Mi F, Tian G, Liu X, *et al.* Comparison of the immunogenicity and safety of quadrivalent and tetravalent influenza vaccines in children and adolescents. *Vaccine* 2020;38(6):1332-44.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.071>

26. Mohn KG, Smith I, Sjursen H, Cox RJ. Immune responses after live attenuated influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14(3):571-8.

<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2017.1377376>

27. National Advisory Committee on Immunization. Recommendations on the use of live, attenuated influenza vaccine (FluMist®). Supplemental statement on seasonal influenza vaccine for 2011-2012. *Can Commun Dis Rep* 2011;37(ACS-7).

<http://dx.doi.org/10.14745/ccdr.v37i00a07>

28. Haut conseil de la santé publique. Avis du 21 octobre 2011 relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière par

le vaccin Fluenz® (suspension pour pulvérisation nasale, vaccin grippal vivant atténué). Paris: HCSP; 2011.

<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=235>

29. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0054/AC/SEESP du 1er octobre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place de Fluenz Tetra®, vaccin vivant atténué, tétravalent, administré par voie intra-nasale, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les enfants de plus de 2 ans. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3212033/fr/avis-n-2020-0054/ac/seesp-du-1-er-octobre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-de-fluenz-tetra-vaccin-vivant-attenué-quadrivalent-administré-par-voie-intra-nasale-dans-la-strategie-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-chez-les-enfants-de-plus-de-2-ans

30. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States. Stockholm: ECDC; 2018.

https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Seasonal-influenza-antiviral-use-EU-EEA-Member-States-December-2018_0.pdf

31. 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=425>

32. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Statement on the administration of seasonal influenza vaccines in 2022. Canberra: ATAGI; 2022.

<https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/02/atagi-advice-on-seasonal-influenza-vaccines-in-2022.pdf>

33. Federal Ministry of Social Affairs Health Care and Consumer Protection. Flu jabs. Recommended vaccinations for those under the age of two [En ligne]. Vienna: Federal Ministry of Social Affairs, Health, Care and Consumer Protection; 2022.

https://www.oesterreich.gv.at/en/themen/familie_und_partnerschaft/geburt/3/Seite.080400.html

34. Bundesministerium für Soziales Gesundheit Pflege und Konsumentenschutz. Empfehlung influenza impfung („grippeimpfung“) saison 2022/2023. Version 1.0, 23.05.2022. Wien: BMSGPK; 2022.

<https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html>

35. Comité consultatif national de l'immunisation. Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2022-2023. Ottawa: CCNI; 2022.

<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine-2022-2023/ccni-2022-2023-declaration.pdf>

36. American Academy of Pediatrics. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2022-2023. *Pediatrics* 2022;150(4):e2022059274.

<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2022-059274>

37. Advisory Committee on Immunization Practices, Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, Chung JR,

- Broder KR, *et al.* Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2022-23 influenza season. *MMWR Recomm Rep* 2022;71(1). <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7101a1>
38. Finnish Institute for Health and Welfare. Vaccination programme for children and adults [En ligne]. Helsinki: THL; 2022. <https://thl.fi/en/web/infectious-diseases-and-vaccinations/information-about-vaccinations/vaccination-programme-for-children-and-adults>
39. National Immunisation Advisory Committee. Chapter 11 Influenza. Dans: National Immunisation Advisory Committee, ed. Immunisation guidelines for Ireland. Dublin: Royal College of Physicians of Ireland; 2022. <https://www.rcpi.ie/Healthcare-Leadership/NIAC/Immunisation-Guidelines-for-Ireland>
40. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2022-2023. Roma: Ministero della Salute; 2022. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=87997&parte=1%20&serie=null>
41. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia, 2022-2023. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Madrid: CAV-AEP; 2022. https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/gripe_recomendaciones-vacunacion-antigripal_2022-2023_v.2_22sep2022.pdf
42. Terviseamet. Laste vaksineerimine [En ligne]. Tallinn: Terviseamet; 2022. <https://ta.vaksineeri.ee/et/laste-vaksineerimine>
43. Bērnu klīniskā universitātes slimnīca. Gripas vakcinācija bērnu vecuma pacientiem [En ligne]. Rīga: Bērnu klīniskā universitātes slimnīca; 2022. <https://www.bkus.lv/lv/content/gripas-vakcinacija-bernu-vecuma-pacientiem>
44. Primary HealthCare. Influenza vaccine [En ligne]. Floriana: Primary HealthCare; 2022. <https://deputyprimeminister.gov.mt/en/phc/pchyhi/Pages/Influenza-Vaccine.aspx>
45. Ministry of Health. 11. Influenza. Dans: Ministry of Health, ed. Immunization handbook 2020. Wellington: MoH; 2022. p. 296-327. <https://www.health.govt.nz/our-work/immunisation-handbook-2020/11-influenza>
46. Health Navigator New Zealand. Influenza vaccine for children [En ligne]. Auckland: Health Navigator NZ; 2022. <https://www.healthnavigator.org.nz/medicines/i/influenza-vaccine-children/>
47. UK Health Security Agency. Chapter 19: Influenza. Dans: UK Health Security Agency, ed. Green book. London: UKHSA; 2022. <https://www.gov.uk/government/publications/influenza-the-green-book-chapter-19>
48. UK Health Security Agency. Statement of amendments to annual flu letter, 21 July 2022 [En ligne]. London: UKHSA; 2022. <https://www.gov.uk/government/publications/national-flu-immunisation-programme-plan/statement-of-amendments-to-annual-flu-letter-21-july-2022>
49. UK Health Security Agency. NHS influenza immunisation programme 2022 to 2023. Appendix D: influenza vaccines for the children's programme [En ligne]. London: UKHSA; 2022. <https://www.gov.uk/government/publications/national-flu-immunisation-programme-plan/appendix-d-influenza-vaccines-for-the-childrens-programme>
50. Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky. Chrípková sezóna 2022/2023. Bratislava: UVZSR; 2022. https://www.uvzsr.sk/docs/letaky/chripkova_sezona_2022_2023.pdf
51. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Cepljenje knjizica. Ljubljana: NIJZ; 2021. https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/datoteke/cepljenje_knjizica_november_2021.pdf
52. Robert Koch Institut. Recommendations by the Standing Vaccination Committee (STIKO) at the Robert Koch Institute – 2022. *Epidemiol Bull* 2022;(4).
53. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Grippeimpfung bei Kindern [En ligne]. Köln: BZgA; 2022. <https://www.impfen-info.de/impfempfehlungen/fuer-kinder-0-12-jahre/grippe-influenza/>
54. Conseil supérieur de la santé. Vaccination contre la grippe saisonnière. Saison hivernale 2022-2023. Bruxelles: CSS; 2022. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20220408_css-9699_avis_grippe_saison_22-23_vweb.pdf
55. Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Beutels P, Vandendijck Y, Willem L, Goeyvaerts N, Blommaert A, *et al.* Vaccination contre la grippe saisonnière : priorité aux enfants ou à d'autres groupes cibles ? Partie II : analyse coût-efficacité – Synthèse. *KCE Reports* 204Bs. Bruxelles: KCE; 2013. https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_204Bs_Vaccination_grippe_saisonn%C3%A8re_partiell.pdf
56. Ministère de la santé et des services sociaux. Programme d'immunisation contre l'influenza du Québec. Information à l'intention des professionnels de la santé. Questions-réponses. Québec: MSSS; 2022. <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2022/22-278-16W.pdf>
57. Ministère de la santé et des services sociaux. Programme de vaccination contre la grippe [En ligne]. Québec: MSSS; 2022. <https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/vaccination/programme-de-vaccination-contre-la-grippe>
58. Norwegian Institute of Public Health. Vaccine recommendations for influenza season 2022-2023 [En ligne]. Oslo: NIPH; 2022. <https://www.fhi.no/en/id/influenza/influenza-vaccine/about-seasonal-influenza-vaccine/>
59. Folkehelseinstituttet. Influensavaksine til friske barn [En ligne]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2013.

<https://www.fhi.no/publ/2013/influenzavaksine-til-friske-barn/>

60. Folkehelseinstituttet. Influenzavaksine til barn i risikogrupperne (0-17 år). Oslo: Folkehelseinstituttet; 2021. <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/kunnskapsgrunnlag/influenzavaksine-til-barn-i-risikogrupperne/>

61. Gezondheidsraad. Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling 2021. Den Haag: Gezondheidsraad; 2021. <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2021/09/20/griepvaccinatie-herziening-van-de-indicatiestelling-2021>

62. Office fédéral de la santé publique. Grippe saisonnière (influenza) [En ligne]. Berne: OFSP; 2022. <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/grippe.html>

63. UK Health Security Agency. The national influenza immunisation programme 2022 to 2023. Information for healthcare practitioners. London: UKHSA; 2022. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1105068/Flu-information-for-HCPs-2022-to-2023-20Sept22.pdf

64. Pitman RJ, Nagy LD, Sculpher MJ. Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in England and Wales: results from a dynamic transmission model. *Vaccine* 2013;31(6):927-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.12.010>

65. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. JCVI statement on the annual influenza vaccination programme – extension of the programme to children, 25 July 2012. London: JCVI; 2012. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224775/JCVI-statement-on-the-annual-influenza-vaccination-programme-25-July-2012.pdf

66. Nakayama T. Vaccine chronicle in Japan. *J Infect Chemother* 2013;19(5):787-98. <http://dx.doi.org/10.1007/s10156-013-0641-6>

67. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001;344(12):889-96. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm200103223441204>

68. Sugaya N, Takeuchi Y. Mass vaccination of schoolchildren against influenza and its impact on the influenza-associated mortality rate among children in Japan. *Clin Infect Dis* 2005;41(7):939-47. <http://dx.doi.org/10.1086/432938>

69. Sugaya N. A review of the indirect protection of younger children and the elderly through a mass influenza vaccination program in Japan. *Expert Rev Vaccines* 2014;13(12):1563-70. <http://dx.doi.org/10.1586/14760584.2014.951036>

70. Comité sur l'immunisation du Québec. Révision du Programme d'immunisation contre l'influenza au Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2018. https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2415_revision_programme_immunisation_influenza.pdf

71. UK Health Security Agency. Seasonal flu vaccine uptake in GP patients: monthly data, 2021 to 2022 [En ligne]. London: UKHSA; 2022.

<https://www.gov.uk/government/statistics/seasonal-flu-vaccine-uptake-in-gp-patients-monthly-data-2021-to-2022>

72. UK Health Security Agency. Seasonal influenza vaccine uptake in children of school age: winter season 2021 to 2022 [En ligne]. London: UKHSA; 2022.

<https://www.gov.uk/government/statistics/seasonal-influenza-vaccine-uptake-in-children-of-school-age-winter-season-2021-to-2022>

73. UK Health Security Agency. Seasonal influenza vaccine uptake in children of school age: monthly data, 2022 to 2023 [En ligne]. London: UKHSA; 2023.

<https://www.gov.uk/government/statistics/seasonal-influenza-vaccine-uptake-in-children-of-school-age-monthly-data-2022-to-2023>

74. de Oliveira Bernardo C, González-Chica DA, Stocks N. Impact of funding influenza vaccination on coverage among Australian children: a national study using MedicineInsight, a large general practice database. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16(3):630-5. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2019.1664866>

75. National Centre for Immunisation Research and Surveillance. Influenza vaccination coverage data [En ligne]. Westmead: NCIRS; 2022.

<https://www.ncirs.org.au/influenza-vaccination-coverage-data>

76. National Centre for Immunisation Research and Surveillance. National influenza vaccination coverage - all people [En ligne]. Westmead: NCIRS; 2022.

<https://ncirs.org.au/influenza-vaccination-coverage-data/national-influenza-vaccination-coverage-all-people>

77. Public Health Scotland. Influenza vaccine uptake in Scotland [En ligne]. Glasgow: PHS; 2021.

<https://www.hps.scot.nhs.uk/publications/hps-weekly-report/volume-55/issue-3/influenza-vaccine-uptake-in-scotland/>

78. Scottish Government Health and Social Care Directorates. Seasonal flu immunisation childhood and school programme 2022/23 – cohort confirmation, 29 June 2022. Edinburgh: SGHSC; 2022.

[https://www.sehd.scot.nhs.uk/cmo/CMO\(2022\)27.pdf](https://www.sehd.scot.nhs.uk/cmo/CMO(2022)27.pdf)

79. Centers for Disease Control and Prevention. Flu vaccination coverage, United States, 2020–21 influenza season [En ligne]. Atlanta: CDC; 2021.

<https://www.cdc.gov/flu/fluview/coverage-2021estimates.htm>

80. Centers for Disease Control and Prevention. Flu vaccination coverage, United States, 2021–22 influenza season [En ligne]. Atlanta: CDC; 2022.

<https://www.cdc.gov/flu/fluview/coverage-2022estimates.htm>

81. Centers for Disease Control and Prevention. Flu vaccination coverage. Data updated January 20, 2023 [En ligne]. Atlanta: CDC; 2023.

<https://www.cdc.gov/flu/fluview/dashboard/vaccination-dashboard.html>

82. Finnish Institute for Health and Welfare. Vaccination coverage [En ligne]. Helsinki: THL; 2022. <https://www.thl.fi/roko/vaccreg/atlas/public/atlas-en.html?show=influenza>
83. Health Protection Surveillance Centre. Seasonal influenza vaccine uptake in those attending GP clinics and pharmacies for vaccination, Ireland. 1st september 2021 – 17th July 2022 (week 36, 2021 – week 28, 2022). Dublin: HPSC; 2022. https://www.hpsc.ie/a-z/respiratory/influenza/seasonalinfluenza/surveillance/influenzaadults65yearsandolder/Seasonal%20Flu%20Vacc%20Uptake_report_01%2009%202021%20-%20%2028%2007%202029_v1.0-%20final.pdf
84. d'Ambrosio F, Lanza TE, Messina R, Villani L, Pezzullo AM, Ricciardi W, *et al.* Influenza vaccination coverage in pediatric population in Italy: an analysis of recent trends. *Ital J Pediatr* 2022;48:77. <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-022-01271-0>
85. Ministero della Salute. Vaccinazione antinfluenzale: 2021-2022 - Coperture Vaccinali per 100 abitanti [En ligne]. Roma: Ministero della Salute; 2022. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_19_5_1_file.pdf
86. Public Health Wales. Annual influenza surveillance and influenza vaccination uptake reports [En ligne]. Cardiff: PHW; 2020. <https://phw.nhs.wales/topics/immunisation-and-vaccines/flu-vaccine/annual-influenza-surveillance-and-influenza-vaccination-uptake-reports/>
87. Haute Autorité de Santé. Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Evaluation de la pertinence de l'extension de la vaccination chez les enfants sans comorbidité. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3350703/fr/revision-de-la-strategie-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-evaluation-de-la-pertinence-de-l-extension-de-la-vaccination-chez-les-enfants-sans-comorbidite-note-de-cadrage
88. Jefferson T, Rivetti A, di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; Issue 2: CD004879. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004879.pub5>
89. Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; Issue 10: CD010089. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010089.pub3>
90. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Dapaah-Afryie C, van Aalst R, Chit A, *et al.* Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in children: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2020;38(14):2893-903. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.02.049>
91. Boddington NL, Pearson I, Whitaker H, Mangtani P, Pebody RG. Effectiveness of influenza vaccination in preventing hospitalization due to influenza in children: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2021;73(9):1722-32. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab270>
92. Minozzi S, Lytras T, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Castellini G, Galli C, *et al.* Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: a systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022;46:101331. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101331>
93. Mallory RM, Bandell A, Ambrose CS, Yu J. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of LAIV4 and IIV in children aged 6 months to 17 years during the 2016-2017 season. *Vaccine* 2020;38(18):3405-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.015>
94. Centers for Disease Control and Prevention. Appendix: summary of systematic review and meta-analysis of the effectiveness of LAIV among children aged 2 through 17 years [En ligne]. Atlanta: CDC; 2018. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/2018-2019/2018-19-appendix.htm>
95. Caspard H, Mallory RM, Yu J, Ambrose CS. Live-attenuated influenza vaccine effectiveness in children from 2009 to 2015-2016: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2017;4(3):ofx111. <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofx111>
96. Ferdinands JM, Thompson MG, Blanton L, Spencer S, Grant L, Fry AM. Does influenza vaccination attenuate the severity of breakthrough infections? A narrative review and recommendations for further research. *Vaccine* 2021;39(28):3678-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.011>
97. Yin JK, Heywood AE, Georgousakis M, King C, Chiu C, Isaacs D, *et al.* Systematic review and meta-analysis of indirect protection afforded by vaccinating children against seasonal influenza: implications for policy. *Clin Infect Dis* 2017;65(5):719-28. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix420>
98. Orrico-Sánchez A, Valls-Arévalo Á, Garcés-Sánchez M, Álvarez Aldeán J, Ortiz de Lejarazu LR. Efficacy and effectiveness of influenza vaccination in healthy children. A review of current evidence. *Enferm Infec Microbiol Clín* 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2022.02.005>
99. Stuurman AL, Bicler J, Carmona A, Descamps A, Díez-Domingo J, Muñoz Quiles C, *et al.* Brand-specific influenza vaccine effectiveness estimates during 2019/20 season in Europe: results from the DRIVE EU study platform. *Vaccine* 2021;39(29):3964-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.059>
100. Bansal A, Trieu MC, Mohn KG, Cox RJ. Safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness of inactivated influenza vaccines in healthy pregnant women and children under 5 years: an evidence-based clinical review. *Front Immunol* 2021;12:744774. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.744774>
101. Friedman L, Renaud A, Hines D, Winter A, Bolotin S, Johnstone J, *et al.* Exploring indirect protection associated with influenza immunization: a systematic review of the literature. *Vaccine* 2019;37(49):7213-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.086>
102. Lindsey BB, Armitage EP, Kampmann B, de Silva TI. The efficacy, effectiveness, and immunogenicity of influenza

- vaccines in Africa: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2019;19(4):e110-e9.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30490-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30490-0)
103. Bracco Neto H, Farhat CK, Tregnaighi MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladino G, *et al.* Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naïve children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(5):365-71.
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31819219b8>
104. Sinnathamby MA, Warburton F, Andrews N, Boddington NL, Zhao H, Ellis J, *et al.* Uptake and impact of vaccinating primary school children against influenza: experiences in the fourth season of the live attenuated influenza vaccination programme, England, 2016/2017. *Influenza Other Respir Viruses* 2022;16(1):113-24.
<http://dx.doi.org/10.1111/irv.12898>
105. Norman DA, Cheng AC, Macartney KK, Moore HC, Danchin M, Seale H, *et al.* Influenza hospitalizations in Australian children 2010-2019: the impact of medical comorbidities on outcomes, vaccine coverage, and effectiveness. *Influenza Other Respir Viruses* 2022;16(2):316-27.
<http://dx.doi.org/10.1111/irv.12939>
106. Boddington NL, Mangtani P, Zhao H, Verlander NQ, Ellis J, Andrews N, *et al.* Live-attenuated influenza vaccine effectiveness against hospitalization in children aged 2-6 years, the first three seasons of the childhood influenza vaccination program in England, 2013/14-2015/16. *Influenza Other Respir Viruses* 2022;16(5):897-905.
<http://dx.doi.org/10.1111/irv.12990>
107. Cantarutti A, Barbieri E, Didonè F, Scamarcia A, Giaquinto C, Corrao G. Influenza vaccination effectiveness in paediatric 'healthy' patients: a population-based study in Italy. *Vaccines* 2022;10(4):582.
<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines10040582>
108. Emborg HD, Vestergaard LS, Botnen AB, Nielsen J, Krause TG, Trebbien R. A late sharp increase in influenza detections and low interim vaccine effectiveness against the circulating A(H3N2) strain, Denmark, 2021/22 influenza season up to 25 march 2022. *Euro Surveill* 2022;27(15):2200278.
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2022.27.15.2200278>
109. Esposito S, Nauta J, Lapini G, Montomoli E, van de Witte S. Efficacy and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children aged 6-35 months: a global, multiseasonal, controlled, randomized Phase III study. *Vaccine* 2022;40(18):2626-34.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.02.088>
110. Gianacas C, Muscatello D, Blogg S, Kirk M, McIntyre P, Cheng A, *et al.* Effectiveness of influenza vaccination in reducing subsequent antibiotic prescribing in young children attending Australian general practices: a case-control study. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2022;11(6):283-90.
<http://dx.doi.org/10.1093/jpids/piac021>
111. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Feldstein LR, Novak T, Weiss SL, *et al.* Vaccine effectiveness against life-threatening influenza illness in US children. *Clin Infect Dis* 2022;75(2):230-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab931>
112. Shinjoh M, Furuichi M, Kobayashi H, Yamaguchi Y, Maeda N, Yaginuma M, *et al.* Trends in effectiveness of inactivated influenza vaccine in children by age groups in seven seasons immediately before the COVID-19 era. *Vaccine* 2022;40(22):3018-26.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.04.033>
113. Organisation mondiale de la santé. Efficacité potentielle, efficacité réelle et protection des vaccins [En ligne]. Genève: OMS; 2021.
<https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection>
114. Braunfeld JB, Carson HN, Williams SR, Schwartz LM, Neuzil KM, Ortiz JR. Clinical endpoints to inform vaccine policy: a systematic review of outcome measures from pediatric influenza vaccine efficacy trials. *Vaccine* 2022;40(32):4339-47.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.06.028>
115. Sandmann FG, van Leeuwen E, Bernard-Stoecklin S, Casado I, Castilla J, Domegan L, *et al.* Health and economic impact of seasonal influenza mass vaccination strategies in European settings: a mathematical modelling and cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 2022;40(9):1306-15.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.01.015>
116. Gibson E, Begum N, Martínón-Torres F, Safadi MA, Sackeyfio A, Hackett J, *et al.* Cost-effectiveness analysis of the direct and indirect impact of intranasal live attenuated influenza vaccination strategies in children: alternative country profiles. *J Mark Access Health Policy* 2016;4(1):31205.
<http://dx.doi.org/10.3402/jmahp.v4.31205>
117. Molnar D, Anastassopoulou A, Poulsen Nautrup B, Schmidt-Ott R, Eichner M, Schwehm M, *et al.* Cost-utility analysis of increasing uptake of universal seasonal quadrivalent influenza vaccine (QIV) in children aged 6 months and older in Germany. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18(5):2058304.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2022.2058304>
118. Scholz SM, Weidemann F, Damm O, Ultsch B, Greiner W, Wichmann O. Cost-effectiveness of routine childhood vaccination against seasonal influenza in Germany. *Value Health* 2021;24(1):32-40.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2020.05.022>
119. Damm O, Eichner M, Rose MA, Knuf M, Wutzler P, Liese JG, *et al.* Public health impact and cost-effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccination of children in Germany. *Eur J Health Econ* 2015;16(5):471-88.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10198-014-0586-4>
120. Baguelin M, Flasche S, Camacho A, Demiris N, Miller E, Edmunds WJ. Assessing optimal target populations for influenza vaccination programmes: an evidence synthesis and modelling study. *PLoS Med* 2013;10(10):e1001527.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001527>
121. Baguelin M, Camacho A, Flasche S, Edmunds WJ. Extending the elderly- and risk-group programme of vaccination against seasonal influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study. *BMC Med* 2015;13:236.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0452-y>
122. Thorrington D, Jit M, Eames K. Targeted vaccination in healthy school children: can primary school vaccination alone control influenza? *Vaccine* 2015;33(41):5415-24.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.031>

123. Hodgson D, Baguelin M, van Leeuwen E, Panovska-Griffiths J, Ramsay M, Pebody R, *et al.* Effect of mass paediatric influenza vaccination on existing influenza vaccination programmes in England and Wales: a modelling and cost-effectiveness analysis. *Lancet Public Health* 2017;2(2):e74-e81.

[http://dx.doi.org/10.1016/s2468-2667\(16\)30044-5](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-2667(16)30044-5)

124. Gerlier L, Lamotte M, Grenèche S, Lenne X, Carrat F, Weil-Olivier C, *et al.* Assessment of public health and economic impact of intranasal live-attenuated influenza vaccination of children in France using a dynamic transmission model. *Appl Health Econ Health Policy* 2017;15(2):261-76.

<http://dx.doi.org/10.1007/s40258-016-0296-4>

125. Meeyai A, Praditsitthikorn N, Kotirum S, Kulpeng W, Putthasri W, Cooper BS, *et al.* Seasonal influenza vaccination for children in Thailand: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med* 2015;12(5):e1001829.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001829>

126. Tsuzuki S, Baguelin M, Pebody R, van Leeuwen E. Modelling the optimal target age group for seasonal influenza vaccination in Japan. *Vaccine* 2020;38(4):752-62.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.001>

127. de Boer PT, Backer JA, van Hoek AJ, Wallinga J. Vaccinating children against influenza: overall cost-effective with potential for undesirable outcomes. *BMC Med* 2020;18:11.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-019-1471-x>

128. de Boer PT, Nagy L, Dolk FC, Wilschut JC, Pitman R, Postma MJ. Cost-effectiveness of pediatric influenza vaccination in The Netherlands. *Value Health* 2021;24(1):19-31.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2020.10.011>

129. Kassianos G, MacDonald P, Aloysius I, Reynolds A. Implementation of the United Kingdom's childhood influenza national vaccination programme: a review of clinical impact and lessons learned over six influenza seasons. *Vaccine* 2020;38(36):5747-58.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.065>

130. Hardelid P, Kapetanstratiki M, Norman L, Fleming SJ, Lister P, Gilbert R, *et al.* Impact of the introduction of a universal childhood influenza vaccination programme on influenza-related admissions to paediatric intensive care units in England. *BMJ Open Respir Res* 2018;5(1):e000297.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2018-000297>

131. Gallagher N, Jessop L, Sartaj M, Johnston J. Impact of live attenuated influenza vaccination programme for healthy children in Northern Ireland: a comparison of seven influenza seasons, 2010/11-2016/17. *Vaccine* 2018;36(4):521-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.003>

132. Blyth CC, Cheng AC, Crawford NW, Clark JE, Buttery JP, Marshall HS, *et al.* The impact of new universal child influenza programs in Australia: vaccine coverage, effectiveness and disease epidemiology in hospitalised children in 2018. *Vaccine* 2020;38(13):2779-87.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.02.031>

133. Boccalini S, Bechini A, Moscadelli A, Paoli S, Schirripa A, Bonanni P. Cost-effectiveness of childhood influenza

vaccination in Europe: results from a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2021;21(5):911-22.

<http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2021.1925110>

134. Gibson E, Begum N, Sigmundsson B, Sackeyfio A, Hackett J, Rajaram S. Economic evaluation of pediatric influenza immunization program compared with other pediatric immunization programs: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(5):1202-16.

<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1131369>

135. Salleras L, Navas E, Torner N, Prat AA, Garrido P, Soldevila N, *et al.* Economic benefits of inactivated influenza vaccines in the prevention of seasonal influenza in children. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(3):707-11.

<http://dx.doi.org/10.4161/hv.23269>

136. Newall AT, Jit M, Beutels P. Economic evaluations of childhood influenza vaccination. A critical review. *Pharmacoeconomics* 2012;30(8):647-60.

<http://dx.doi.org/10.2165/11599130-000000000-00000>

137. Savidan E, Chevat C, Marsh G. Economic evidence of influenza vaccination in children. *Health Policy* 2008;86(2-3):142-52.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2007.09.009>

138. Jordan R, Connock M, Albon E, Fry-Smith A, Olowokure B, Hawker J, *et al.* Universal vaccination of children against influenza: are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence. *Vaccine* 2006;24(8):1047-62.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.09.017>

139. Nagy L, Heikkinen T, Sackeyfio A, Pitman R. The clinical impact and cost effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccination in Finland. *Pharmacoeconomics* 2016;34(9):939-51.

<http://dx.doi.org/10.1007/s40273-016-0430-z>

140. Thommes EW, Ismaila A, Chit A, Meier G, Bauch CT. Cost-effectiveness evaluation of quadrivalent influenza vaccines for seasonal influenza prevention: a dynamic modeling study of Canada and the United Kingdom. *BMC Infect Dis* 2015;15:465.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-1193-4>

141. Thornington D, van Leeuwen E, Ramsay M, Pebody R, Baguelin M. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent seasonal influenza vaccines in England. *BMC Med* 2017;15:166.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0932-3>

142. Wenzel NS, Atkins KE, van Leeuwen E, Halloran ME, Baguelin M. Cost-effectiveness of live-attenuated influenza vaccination among school-age children. *Vaccine* 2021;39(2):447-56.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.10.007>

143. Hill EM, Petrou S, Forster H, de Lusignan S, Yonova I, Keeling MJ. Optimising age coverage of seasonal influenza vaccination in England: a mathematical and health economic evaluation. *PLoS Comput Biol* 2020;16(10):e1008278.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008278>

144. Wang F, Wang D, Wang Y, Li C, Zheng Y, Guo Z, *et al.* Population-based incidence of Guillain-Barré syndrome during mass immunization with viral vaccines: a pooled analysis. *Front Immunol* 2022;13:782198.

<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.782198>

145. Petráš M, Lesná IK, Dáňová J, Čelko AM. Is an increased risk of developing Guillain-Barré syndrome associated with seasonal influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Vaccines* 2020;8(2):150.

<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines8020150>

146. Halsey NA, Talaat KR, Greenbaum A, Mensah E, Dudley MZ, Proveaux T, *et al.* The safety of influenza vaccines in children: an Institute for Vaccine Safety white paper. *Vaccine* 2015;33(Suppl 5):F1-f67.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.080>

147. Chen Y, Zhang J, Chu X, Xu Y, Ma F. Vaccines and the risk of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Epidemiol* 2020;35(4):363-70.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10654-019-00596-1>

148. Baxter RP, Lewis N, Fireman B, Hansen J, Klein NP, Ortiz JR. Live attenuated influenza vaccination before 3 years of age and subsequent development of asthma. A 14-year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(5):383-6.

<http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000001783>

149. Advisory Committee on Immunization Practices, Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, *et al.* Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-8).

150. Public Health Agency of Canada. Contraindications and precautions: Canadian Immunization Guide. Ottawa: PHAC; 2022.

<https://www.canada.ca/en/public-health/services/canadian-immunization-guide.html>

151. Watanabe T. Vasculitis following influenza vaccination: a review of the literature. *Curr Rheumatol Rev* 2017;13(3):188-96.

<http://dx.doi.org/10.2174/1573397113666170517155443>

152. Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale. Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 29-30 novembre 2006. *Relevé Epidemiol Hebdo* 2007;82(3):18-24.

153. Ainslie KE, Riley S. Is annual vaccination best? A modelling study of influenza vaccination strategies in children. *Vaccine* 2022;40(21):2940-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.03.065>

154. Jones-Gray E, Robinson EJ, Kucharski AJ, Fox A, Sullivan SG. Does repeated influenza vaccination attenuate effectiveness? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2023;11(1):27-44.

[http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(22\)00266-1](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00266-1)

155. Okoli GN, Racovitan F, Abdulwahid T, Hyder SK, Lansbury L, Righolt CH, *et al.* Decline in seasonal influenza vaccine effectiveness with vaccination program maturation: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2021;8(3):ofab069.

<http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofab069>

156. Morimoto N, Takeishi K. Change in the efficacy of influenza vaccination after repeated inoculation under antigenic mismatch: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2018;36(7):949-57.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.023>

157. Bartoszko JJ, McNamara IF, Aras OA, Hylton DA, Zhang YB, Malhotra D, *et al.* Does consecutive influenza vaccination reduce protection against influenza: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2018;36(24):3434-44.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.049>

158. Richard SA, Fairchok M, Coles C, Burgess TH, Colombo RE. Influenza vaccine effectiveness: analysis of the impact of repeated vaccinations in Military Health System beneficiaries. *Open Forum Infect Dis* 2022;9(10):ofac497.

<http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofac497>

159. Kwong JC, Chung H, Jung JK, Buchan SA, Campigotto A, Campitelli MA, *et al.* The impact of repeated vaccination using 10-year vaccination history on protection against influenza in older adults: a test-negative design study across the 2010/11 to 2015/16 influenza seasons in Ontario, Canada. *Euro Surveill* 2020;25(1):1900245.

<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2020.25.1.1900245>

160. Lin X, Fiebelkorn AP, Pabst LJ. Trends in compliance with two-dose influenza vaccine recommendations in children aged 6 months through 8 years, 2010-2015. *Vaccine* 2016;34(46):5623-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.09.037>

161. Haut conseil de la santé publique. Place du vaccin vivant atténué Fluenz® dans la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière. Paris: HCSP; 2011.

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=236>

162. Marien AG, Hochart A, Lagrée M, Diallo D, Martinot A, Dubos F. Parental acceptance of an intranasal vaccine: example of influenza vaccine. *Arch Pediatr* 2019;26(2):71-4.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2018.11.002>

163. Santibanez TA, Kahn KE, Bridges CB. Do parents prefer inactivated or live attenuated influenza vaccine for their children? *Vaccine* 2018;36(48):7300-5.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.042>

164. Zhou F, Lindley MC. Variability in influenza vaccination opportunities and coverage among privately insured children. *Vaccine* 2020;38(41):6464-71.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.061>

165. Hardelid P, Rait G, Gilbert R, Petersen I. Factors associated with influenza vaccine uptake during a universal vaccination programme of preschool children in England and Wales: a cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2016;70(11):1082-7.

<http://dx.doi.org/10.1136/jech-2015-207014>

166. Schmid P, Rauber D, Betsch C, Lidolt G, Denker ML. Barriers of influenza vaccination intention and behavior: a systematic review of influenza vaccine hesitancy, 2005 - 2016. *PLoS One* 2017;12:e0170550.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0170550>

167. Okoli GN, Reddy VK, Lam OL, Abdulwahid T, Askin N, Thommes E, *et al.* Interventions on health care providers to improve seasonal influenza vaccination rates among patients: a systematic review and meta-analysis of the evidence since 2000. *Fam Pract* 2021;38(4):524-36.

<http://dx.doi.org/10.1093/fampra/maa149>

168. Werk LN, Diaz MC, Cadilla A, Franciosi JP, Hossain MJ. Promoting adherence to influenza vaccination

- recommendations in pediatric practice. *J Prim Care Community Health* 2019;10:2150132719853061.
<http://dx.doi.org/10.1177/2150132719853061>
169. Kempe A, Saville AW, Albertin C, Helmkamp L, Zhou X, Vangela S, *et al.* Centralized reminder/recall to increase influenza vaccination rates: a two-state pragmatic randomized trial. *Acad Pediatr* 2020;20(3):374-83.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.acap.2019.10.015>
170. Liao Q, Fielding R, Cheung YT, Lian J, Yuan J, Lam WW. Effectiveness and parental acceptability of social networking interventions for promoting seasonal influenza vaccination among young children: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2020;22(2):e16427.
<http://dx.doi.org/10.2196/16427>
171. Elveback LR, Fox JP, Ackerman E, Langworthy A, Boyd M, Gatewood L. An influenza simulation model for immunization studies. *Am J Epidemiol* 1976;103(2):152-65.
<http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112213>
172. Prosser LA, Bridges CB, Uyeki TM, Hinrichsen VL, Meltzer MI, Molinari NA, *et al.* Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination of children. *Emerg Infect Dis* 2006;12(10):1548-58.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1210.051015>
173. Schmier J, Li S, King JC, Nichol K, Mahadevia PJ. Benefits and costs of immunizing children against influenza at school: an economic analysis based on a large-cluster controlled clinical trial. *Health Aff* 2008;27(2):w96-104.
<http://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.27.2.w96>
174. Salo H, Kilpi T, Sintonen H, Linna M, Peltola V, Heikkinen T. Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children. *Vaccine* 2006;24(23):4934-41.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.03.057>
175. Lee BY, Tai JH, Bailey RR, Smith KJ, Nowalk AJ. Economics of influenza vaccine administration timing for children. *Am J Manag Care* 2010;16(3):e75-e85.

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

