



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Grippe et Covid-19 *Influenza and Covid-19*

K. Jaffal*, H. Mascitti

Service d'infectiologie, CHU Raymond-Poincaré (AP-HP), Université Paris-Saclay, 104 boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

1. Impact des gestes barrière et du confinement sur l'épidémie du SARS-CoV-2 et de la grippe, on ne comprend pas tout !

D'après la communication de P. Crépey (Rennes)
– Symposium Sanofi Pasteur

« Que faut-il faire ? » dit le Petit Prince. « Il faut être très patient », répondit le renard. « Tu t'assoiras d'abord un peu loin de moi, comme ça, dans l'herbe... Mais, chaque jour, tu pourras t'asseoir un peu plus près » [1].

En pleine pandémie de coronavirus, on pouvait craindre que d'autres infections hivernales viennent un peu plus encombrer les services hospitaliers. Ça n'a pas été le cas en 2020. Selon les dernières données de Santé publique France, le confinement et le respect des gestes barrières ont permis de freiner gastroentérites, varicelle, gripes et autres bronchites. La *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) prend toute la lumière et ne laisse que des miettes aux maladies de saison en comparaison aux années précédentes [2]. L'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) rapporte sur la saison 2020-2021 plus de 900 000 tests de grippe effectués pour moins de 1 000 tests positifs ! En comparaison à la saison 2019-2020 où pour quasi le même nombre de tests effectués, on recensait plus de 160 000 tests positifs ! [3]. On peut donc conclure à une quasi-absence de circulation de virus grippaux en 2020-2021 en Europe.

L'histoire se répète, en effet, un siècle avant la pandémie de COVID-19, un autre virus respiratoire décimait la planète entière, infectant près d'un milliard de personnes (environ la moitié de la population mondiale), responsable du décès de 25 à 50 millions de personnes à travers le monde. Comme un air de déjà-vu... L'épidémie de grippe espagnole est riche d'enseignements. Aujourd'hui comme il y a 100 ans, les mesures de prévention sont les mêmes, à savoir distanciation sociale, mise en quarantaine, port de masques, lavage des mains, avec les mêmes débats dans la presse. On pouvait déjà constater que la mortalité due à la tuberculose avait fortement chuté

pendant la pandémie de grippe espagnole en 1918-1920 [4] sans jamais revenir au niveau pré-pandémique une fois la crise passée, liée à l'amélioration de l'hygiène générale. Plus récemment, lors de la pandémie de grippe H1N1, En 2009, le pic épidémique des gastroentérites a été retardé de plusieurs semaines par rapport aux années précédentes et suivantes [5].

1.1. Comment expliquer cette interaction complexe entre épidémies ?

Une des hypothèses serait un phénomène de compétition virale. Cependant, les taux de prévalence d'infections au *Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) restent sur des niveaux relativement faibles notamment lors de la première vague ne permettant pas d'expliquer une absence de circulation des autres virus hivernaux épidémiques. L'hypothèse la plus convaincante reste l'impact des interventions non pharmaceutiques. Plusieurs études de modélisation tendent à démontrer que l'usage des masques en population semble avoir un impact sur la transmission virale en fonction de l'étendue de l'usage et de la qualité du type de masque [6]. D'autres études ont essayé de démontrer l'impact des mesures d'isolement sociales retrouvant une réduction significative du risque de transmission du SARS-CoV-2 et donc des autres pathogènes partageant le même mode de transmission [7,8].

D'autres pays n'ont pourtant pas adopté une stratégie de confinement comme en France et des applications très hétérogènes sur leur territoire, avec pour autant les mêmes constatations épidémiologiques [9]. La réponse à cette question reste complexe et multifactorielle. L'équation suivante permet de mettre en perspective l'ensemble des éléments de réponses permettant de réduire le risque effectif de transmission virale (fig. 1).

L'avancée de la campagne de vaccination devrait permettre à terme une transition complète d'une stratégie reposant exclusivement sur la réduction des contacts vers une stratégie reposant sur l'immunité.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : karim.jaffal@aphp.fr (K. Jaffal).

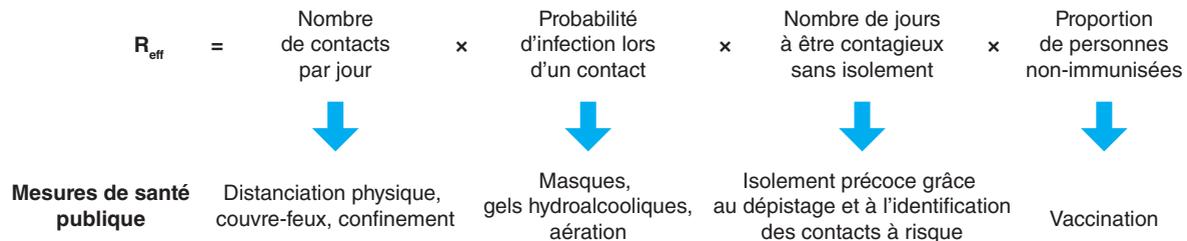


Fig. 1. Modélisation du risque effectif (R_{eff}) de transmission et mesures de santé publiques permettant de diminuer la propagation de la maladie. D'après [10].

1.2. Quelles hypothèses formuler pour la saison grippale 2021-2022 ?

Les mesures non pharmaceutiques sont à « large spectre ». Le R_0 de la grippe étant plus faible que celui du SARS-CoV-2, lorsque l'épidémie de SARS-CoV-2 est freinée par des mesures de réduction de contact, le R effectif de la grippe va mécaniquement être sous le seuil de 1 ! Mais quelle adhésion sur le long terme si l'épidémie de COVID-19 est contrôlée ?

Quant à l'immunité de la population générale contre la grippe, plusieurs inconnus restent au jour. Deux questions se posent : 1) La moindre circulation, à l'origine d'un moindre « drift génétique », permettrait-elle de conserver une immunité croisée plus importante ? 2) L'absence de stimulation de l'immunité antigrippale, du fait de l'absence d'épidémie au cours de la saison 2020-2021, pourrait-elle faire craindre une plus grande susceptibilité de la population aux virus grippaux et donc favoriser une circulation particulièrement intense ? On ne peut répondre à ces questions aujourd'hui. L'immunité résiduelle contre la grippe reste incertaine et la transition d'une stratégie de réduction des contacts vers une stratégie de contrôle par la vaccination pourrait rendre le risque de circulation grippal non négligeable et la nécessité de maintenir les mesures barrières. L'absence d'épidémie de grippe saisonnière en France en 2020-2021 ne permet pas d'anticiper sur la circulation des virus grippaux au cours des prochaines saisons. Comme le rappelle la Haute Autorité de Santé (HAS), atteindre de forts taux de vaccination contre la grippe reste un enjeu majeur de santé publique [11]. La nécessité d'une campagne de rappels de vaccination anti-COVID-19 à l'automne pour prolonger la durée de protection ou améliorer la protection contre certains variants est déjà envisagée. Dans ce contexte, la HAS recommande, pour éviter tout retard à la vaccination antigrippale et simplifier les parcours vaccinal, de proposer l'administration concomitante des vaccins contre la COVID-19 et contre la grippe saisonnière dès lors qu'une personne est éligible aux deux vaccinations.

Si on peut mettre en relief en matière sanitaire un enseignement de l'épidémie de COVID-19, c'est de nous rappeler l'importance de la culture épidémiologique et la nécessité de poursuivre, enseigner et promouvoir des piliers d'action complémentaires de la prévention sanitaire : le respect des gestes barrières et la vaccination.

2. Vaccination COVID-19 : état des lieux

D'après la communication de O. Launay (Paris) – Symposium Sanofi Pasteur

La vaccination contre le *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) a connu un développement accéléré. Il ne s'est passé que 6 mois entre la déclaration de l'épidémie et la mise en place des essais de phase 3 (où sont testées l'efficacité et la sécurité). Il n'a fallu que 10 mois et demi pour obtenir les premiers résultats d'efficacité clinique et

moins d'un an pour débiter la vaccination. Cette situation reste sans précédent.

Quelques dates clés de la campagne de vaccination :

- **27 décembre 2020** : Résidents d'EHPAD et d'ESMS (30 % des décès, 1 % de la population française)
- **2 janvier 2021** : Soignants (y compris libéraux) de plus de 50 ans
- **5 janvier** : Aides à domicile de plus de 50 ans
- **18 janvier** : Personnes âgées de 75 ans ou plus ne résidant pas en ESMS ou en EHPAD
- **Début février** : Soignants quel que soit l'âge
- **Début mars** : Personnes âgées de 65 à 74 ans inclus
- **11 avril** : 3^e dose pour les patients sévèrement immunodéprimés, 4 semaines après la seconde dose
- **31 mai** : Population adulte quel que soit l'âge
- **15 juin** : Adolescents de 12-17 ans
- **25 juillet** : Obligation vaccinale pour les professionnels de santé et autres professions à risque
- **23 août** : Dose de rappel pour les 65 ans et plus (avis de la HAS du 23 août 2021)

Tout cela a été rendu possible par la mobilisation des volontaires pour réaliser les essais cliniques, les progrès scientifiques en immunologie et virologie ayant permis le séquençage du *Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dès janvier, l'existence de technologies développées antérieurement pour d'autres vaccins qui ont pu être adaptées aux vaccins COVID-19, l'identification de la protéine S comme antigène de choix lors des épidémies de SARS et *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), l'investissement des équipes de recherche et des États pour le financement et l'anticipation des industriels pour le développement de la production à grande échelle.

À ce jour, la France fait partie des pays européens ayant la plus forte couverture vaccinale avec presque 50 millions de Français vaccinés (deux doses). Quatre vaccins sont principalement utilisés par ordre décroissant : le vaccin Pfizer BioNtech, ayant été disponible le plus rapidement et en plus grande quantité, et le vaccin Moderna sont les plus utilisés. Suivent le vaccin Astra Zeneca (AZ) qui stagne et est peu utilisé depuis les effets indésirables de type thrombose veineuse centrale et enfin, le vaccin Janssen qui a été autorisé tardivement sur le marché avec des difficultés d'approvisionnement.

Plusieurs autres candidats vaccins sont en cours d'évaluation par l'Agence européenne des médicaments avec des technologies vaccinales différentes (tableau 1).

À ce jour, environ 49,4 millions de personnes ont reçu au moins une injection (soit 73,2 % de la population totale) et 46 millions ont désormais un schéma vaccinal complet (soit 68,3 % de la population totale) soit 85,2 % (une dose) et 79,6 % (vaccination complète) de la population éligible (12 ans et plus) [13].

Tableau 1

Vaccins anti sars-cov-2 en cours d'évaluation par l'Agence Européenne du Médicament (EM). Adapté de [12]

Vaccins	Industriels produisant le vaccin	Début d'évaluation par l'EMA [12]	Informations complémentaires
COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated	Sinovac Life Sciences Co., Ltd	04/05/2021	EMA starts rolling review of COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated
CVnCoV	CureVac AG	12/02/2021	EMA starts rolling review of CureVac's COVID-19 vaccine (CVnCoV) Paediatric investigation plan
NVX-CoV2373	Novavax CZ AS	03/02/2021	EMA starts rolling review of Novavax's COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) Paediatric investigation plan
Sputnik V (Gam-COVID-Vac)	Russia's Gamaleya National Centre of Epidemiology and Microbiology	04/03/2021	EMA starts rolling review of the Sputnik V COVID-19 vaccine
Vidprevtyn	Sanofi Pasteur	20/07/2021	EMA starts rolling review of COVID-19 vaccine Vidprevtyn

2.1. Quelle est l'efficacité précoce (souche originale, formes symptomatiques) ?

Les données des essais de phase 3 montrent :

- une efficacité globalement supérieure à 90 % pour les vaccins à acide ribonucléique messager (ARNm) après 2 doses : 95 % (vaccin Pfizer BioNtech), 94,1 % (vaccin Moderna) ;
- 60-70 % pour les vaccins vectorisés adénovirus : 60 % (vaccin AZ, 80 % si intervalle de plus de 12 semaines), 67 % (vaccin Janssen, 1 dose) 91 % (vaccin russe Gamaleya) ;
- de l'ordre de 50 à 79 % pour les vaccins inactivés ;
- vaccin sous-unitaire (Novavax) : 86 % sur le variant Alpha mais que 60 % pour le variant Bêta.

2.2. Quelle est l'efficacité du vaccin de Pfizer à 6 mois ?

Les résultats des essais cliniques de phase 2/3 concernant la sécurité et l'efficacité du vaccin Pfizer BioNtech 6 mois après la seconde dose ont été publiés [14]. L'efficacité vaccinale a été calculée sur la base des cas de Covid-19 survenus entre J7 post-seconde dose et la date butoir du 13 mars 2021, chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus n'ayant pas d'antécédent d'infection par le SARS-CoV-2. La levée d'aveugle a été possible à partir de décembre 2020 et les personnes ayant reçu le placebo ont eu accès au vaccin de Pfizer au fur et à mesure de la campagne de vaccination. Ainsi, 51 % des participants de 16 ans et plus ont été suivis en aveugle entre 4 et 6 mois après leur vaccination complète et 55 % des participants du groupe vacciné ont eu un suivi de 6 mois ou plus au cours de la période en aveugle puis en ouvert, après la levée d'aveugle. Alors que l'efficacité globale de la vaccination entre J7 post-seconde dose et 6 mois était excellente sur les cas de Covid-19 symptomatiques (77 cas de Covid-19 dans le groupe vacciné vs 850 dans le groupe placebo, soit une efficacité vaccinale de 91,3 % [IC 95 % : 89-93]), celle-ci diminuait avec le temps : 96,2 % entre J7 post-seconde dose et M2, 90,1 % entre M2 et M4 et 83,7 % (IC 95 % : 74,7-89,9) entre M4 et la date butoir du 13 mars 2021, avec 24 cas de COVID-19 dans le groupe vacciné vs 128 dans le groupe placebo. Sur les 31 cas de Covid-19 survenus au cours de l'essai,

30 appartenaient au groupe placebo (soit une efficacité vaccinale de 96,7 %). Les 9 cas de COVID-19 diagnostiqués en Afrique du Sud appartenaient tous au groupe placebo, révélant une efficacité excellente sur les COVID-19 dus au variant Bêta (« sud-africain »). Enfin, un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 conférait une protection de 72,6 % et 1 dose de vaccin après infection réduisait encore le risque de COVID-19 symptomatique.

Ces résultats ont contribué à faire évoluer les recommandations françaises et internationales concernant l'administration d'une dose de rappel dès l'automne. Il y a trois fois moins d'hospitalisations et d'admission en réanimation que lors des vagues précédentes.

Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été détecté ; aucun cas de myocardite.

La vaccination continue à cristalliser les ambivalences mais au vu des données publiées, au risque de faire un petit raccourci : merci les vaccins !

2.3. Vaccins COVID et patients immunodéprimés ? Intérêt d'une troisième dose de rappel

Ces populations très hétérogènes (transplantés d'organes solides [TOS], transplantés récents de moelle osseuse, dialysés, patients atteints de maladies auto-immunes sous traitement immunosuppresseur de type anti-CD20) sont très à risque de forme grave et connus pour avoir une moindre réponse vaccinale. Les données publiées à ce jour nous apportent plusieurs éléments de réflexion :

- les vaccins vectorisés sont moins immunogènes que les vaccins à ARNm avec des hétérogénéités entre les populations. D'où la recommandation d'utiliser ce type de vaccin dans ces populations de patients ;
- les patients TOS sont les plus impactés par cette baisse de l'immunogénicité. Les éléments semblant impacter négativement la réponse sont l'âge plus avancé, le caractère récent de la greffe, l'insuffisance rénale et l'utilisation d'un traitement d'induction, de corticoïdes et d'antimétabolite – azathioprine ou mycoférolate mofétil en traitement d'entretien [15] ;
- selon des résultats français récemment publiés dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) [16] seuls 40 % des TOS présentent des anticorps après la deuxième dose et 68 % post-troisième dose. Bien que les anticorps ne soient pas strictement synonymes de protection, ces données soulignent d'une part l'augmentation des titres en anticorps après chaque dose et d'autre part l'importance de ne pas espacer au-delà de 28 jours le rappel de vaccin ARN. Ces données sont à l'origine de la 3^e dose vaccinale proposée aux personnes sévèrement immunodéprimées. À noter l'absence de survenue d'effets indésirables graves et de rejet dans l'étude de nos collègues de Toulouse citée ci-dessus.

2.4. Vaccins COVID-19 et variants ? Où en sommes-nous ?

Plusieurs variants d'intérêt ont émergé à l'automne 2020. Ils sont qualifiés de « préoccupants » quant à leur impact possible en termes d'augmentation de la transmissibilité et/ou de la gravité de l'infection et/ou d'échappement immunitaire.

Une des modifications de la protéine S (mutation N501Y) sur le variant dit « anglais » augmente sa transmissibilité. Les données *in vitro*, les résultats d'essais cliniques et l'efficacité des campagnes de vaccination montrent que les vaccins de Pfizer, Moderna, AZ, Janssen et Novavax ont une efficacité maintenue sur ce variant.

Une des modifications de la protéine S (mutation E484K) des variants dits « sud-africain » et « brésilien » facilite leur échappement immunitaire. Les données *in vitro* montrent en effet que le pouvoir neutralisant des anticorps produits lors d'une précédente infection ou sous l'effet des vaccins (Pfizer, Moderna, AZ, Novavax) est significativement diminué. Avec le vaccin d'AZ, le taux d'anticorps neutralisant le variant « sud-africain » était très diminué (conduisant

l'Afrique du Sud au retrait de ce vaccin sur son territoire) [17]. Par conséquent, un antécédent d'infection par un variant « historique » de SARS-CoV-2 ne protège pas ou incomplètement d'une réinfection par les autres variants.

Le variant Delta (ex-variant « indien » serait 60 % plus contagieux et 50 % plus grave que le variant Alpha [« anglais »] en termes de risque d'hospitalisation) est rapidement devenu à ce jour majoritaire. La mesure de l'efficacité vaccinale à prévenir la survenue de formes graves liées à ce variant est aujourd'hui évaluable. L'étude de Lopez Bernard et al. [18] a évalué l'efficacité des vaccins de Pfizer et AZ contre le variant Delta par rapport au variant Alpha. Toutes les données des cas de Covid-19 symptomatiques survenus en Angleterre entre le 12 avril et le 4 juin 2021, nécessitant une admission à l'hôpital via un service d'urgence, ont été recueillies. Le risque d'hospitalisation en fonction du statut vaccinal, après ajustement sur l'âge, les groupes à risque et la semaine de réalisation du test ont ainsi été évalués. Il y a eu 14 019 cas symptomatiques avec le variant Delta pendant la période de l'étude, dont 166 ont été hospitalisés. L'efficacité vaccinale, après 2 doses, pour prévenir une hospitalisation à la suite d'une infection par un variant Delta était similaire à celle observée en cas d'infection avec le variant Alpha : 94 % (IC 95 % : 46-99) après 1 dose et 96 % (86-99) après 2 doses de vaccin Pfizer ; 71 % (51-83) après 1 dose et 92 % (75-97) après 2 doses de vaccin AZ. Ces résultats indiquent des niveaux très élevés de protection contre l'hospitalisation.

2.5. Données d'efficacité en vie réelle « effectiveness » avec les vaccins à ARNm et intérêt d'une troisième dose de rappel

Quand on s'intéresse à la persistance de la protection vaccinale au cours du temps, la plupart des études montrent une baisse de protection significative contre l'infection asymptomatique ou symptomatique au cours du temps [19]. Cette baisse peut en partie être expliquée par l'émergence du variant Delta dans la population [20] mais le constat est également le même peu importe le variant considéré permettant d'évaluer l'efficacité intrinsèque des vaccins notamment sur le variant Delta [21].

Un élément majeur est à noter des publications : la corrélation entre les titres en anticorps neutralisants et l'ineffectivité même si à ce jour on ne dispose pas encore de corrélat clinique permettant d'affirmer quel est le taux d'anticorps protecteur et pour quelle durée de temps [22]. Ces résultats renforcent les arguments en faveur d'une dose de rappel [23].

Si l'efficacité vaccinale baisse avec le temps, on peut s'attendre à une majoration du risque de survenue de formes graves... mais il n'est en rien. Les études démontrent une baisse de protection vaccinale significative contre l'infection asymptomatique ou symptomatique au cours du temps tandis que le niveau de protection contre les formes sévères reste excellent [18,24-29]. Ces données justifient aujourd'hui de poursuivre la vaccination.

Enfin, les données immunologiques font penser que le maintien de la protection est meilleur pour les personnes qui ont été infectées puis vaccinées (1 ou 2 doses) [30].

2.6. Un point de sécurité : actualisation des données sur les myocardites ?

Les données actualisées de pharmacovigilance rapportent de très rares cas de myocardite et de péricardite, signalés après administration des vaccins à ARNm, survenus, le plus souvent, dans les 7 jours suivant la vaccination, après la deuxième dose et chez des hommes jeunes [31]. L'évolution est le plus souvent rapidement favorable. D'où l'importance d'être attentif aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite et d'informer les personnes vaccinées sur la nécessité de consulter en cas de douleurs thoraciques, d'essoufflement ou de palpitations. Ce risque est à comparer à celui du myocardite chez les patients infectés par COVID-19 qui est près de 16 fois plus important (IC 95 % : 14,1-17,2)

que chez les patients non infectés, y compris dans la catégorie des 16-39 ans [32,33]. Les bénéfices de ces vaccins demeurent bien supérieurs à leurs risques en population générale.

2.7. Conclusion et perspective

Les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) préconisent au vu des dernières publications l'administration d'une dose de rappel 6 mois après la seconde dose de vaccin, ou 3 à 6 mois après la dernière dose de vaccin chez les immunodéprimés, ou 1 mois après une dose de vaccin Janssen. Pour le rappel, seul un vaccin ARN doit être utilisé quel que soit le vaccin utilisé en primovaccination (concept de *prime-boost* hétérologue). La coadministration avec le vaccin grippal sera possible.

Face à une crise sanitaire majeure on ne peut que saluer la mise au point, en un temps record, des vaccins efficaces et bien tolérés. La vaccination reste avec l'hygiène le meilleur outil pour la prévention des maladies infectieuses.

Il nous faut garder un discours de transparence et d'honnêteté vis-à-vis de ce que l'on sait déjà et de ce qu'il reste encore à apprendre. La dynamique propre de la pandémie, le rythme d'évolution rapide des données épidémiologiques et scientifiques créent une situation d'incertitude imposant de reprendre la réflexion régulièrement pour adapter nos recommandations.

Les inégalités vaccinales sont dangereuses, nous devons vacciner l'ensemble de la planète pour vaincre la pandémie de COVID-19 car ce virus ne connaît aucune frontière. En laissant des régions entières faiblement vaccinées, nous laissons le virus se propager, favorisant l'émergence de nouveaux variants potentiellement résistants aux vaccins actuels. C'est le défi de la vaccination mondiale sur un plan éthique, logistique, et sanitaire.

3. Efluelda (vaccin grippal quadrivalent inactivé « haute dose » ou QIV-HD) nouveau vaccin grippal pour la saison 2021-2022

D'après la communication de J. Gaillat (Annecy) – Symposium Sanofi Pasteur

Prévenir le risque de contracter la grippe reste une question de santé publique. Chaque année, entre la fin de l'automne et la fin de l'hiver, la grippe touche entre 2 et 6 millions de personnes en France. Elle est responsable de 10 000 décès par an en moyenne et peut entraîner de sévères complications chez les personnes âgées, obèses, avec des comorbidités (cardiopulmonaires, immunodépression, diabètes...), mais également chez la femme enceinte et le jeune enfant. En considérant toutes les hospitalisations avec un diagnostic de grippe, la proportion de décès augmente avec l'âge, passant de 0,5 % dans la tranche d'âge des moins de 20 ans à 10 % dans la tranche d'âge des plus de 80 ans [34,35].

Bien que permettant d'éviter en moyenne 2 000 décès par an, les vaccins grippaux actuels inactivés (15 µg hémagglutinine/souche et sans adjuvant) procurent une réponse immunitaire sous optimale chez les personnes de plus de 65 ans et les immunodéprimés en comparaison à celle observée chez les adultes jeunes.

Considérant :

- D'une part, l'intérêt possible d'un vaccin quadrivalent à haute dose (HD) par rapport à un vaccin quadrivalent à dose standard (SD). En effet, les résultats des études ont démontré la supériorité clinique du vaccin haute dose trivalent (Fluzone trivalent HD, non disponible en France) par rapport aux vaccins trivalents à dose standard chez les personnes âgées de plus de 65 ans avec une réduction relative de l'incidence des cas de grippe virologiquement confirmés (24,2 % [9,7 %-36,5 %]) et

dans une moindre mesure des hospitalisations pour grippe ou affections respiratoires ou affections cardio-vasculaires (8 % à 27 %) ou hospitalisations toutes causes confondues [36,37]. Un quart des gripes non prévenues par le vaccin SD pourrait être évité par le vaccin HD.

- D'autre part, les études objectivent une immunogénicité induite par Efluelda non inférieure à celle du vaccin trivalent « haute dose » contre les trois souches communes aux deux vaccins, avec une meilleure réponse immunitaire vis-à-vis de la souche B additionnelle et un profil de tolérance satisfaisant [38].

Le vaccin quadrivalent HD est considéré aussi efficace que le trivalent HD pour les souches virales communes et de fait les résultats d'efficacité clinique et en vie réelle devraient être extrapolables au vaccin Efluelda.

Une étude multicentrique associant plusieurs pays européens a comparé le vaccin *Quadrivalent Influenza Vaccine*-HD (QIV-HD) au vaccin QIV-SD. Elle a confirmé que le vaccin QIV-HD induisait des réponses immunitaires supérieures et bénéficiait d'un profil de tolérance satisfaisant chez les sujets de plus de 60 ans [39]. L'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) confirme, dans sa revue sur les vaccins dits « améliorés » (revue effectuée le 7 février 2020 incluant 110 études), la qualité des données d'efficacité et d'immunogénicité du vaccin haute dose, confortant ainsi ce fort niveau de preuve. [40].

Ce vaccin induit une réactogénicité accrue par rapport aux vaccins trivalents (érythèmes, douleur au point d'injection, myalgies) sans toutefois observer une augmentation des effets indésirables graves. Cependant, aucune donnée n'est disponible dans les autres populations à risque de grippe grave.

Pour augmenter l'efficacité de la vaccination grippe, il faut travailler deux objectifs, 1) avoir un taux de couverture le plus haut possible et au moins remplir les objectifs de 75 % fixés par l'OMS, continuer à vacciner tous les professionnels de santé en contact avec les personnes à risque de complications et de décès, 2) prescrire des vaccins plus efficaces en fonction des résultats d'essais cliniques et de tolérance dont nous disposons.

En conclusion, le vaccin HD répond à un besoin médical important avec une meilleure immunogénicité, une meilleure efficacité clinique chez les seniors (y compris après 75 ans et en institutions) avec un gain de l'ordre de 24 % sur le vaccin SD (l'efficacité passe de 30 % à 47 %). La tolérance reste satisfaisante. N'oublions pas que l'efficacité vaccinale dépend non seulement de celle propre au vaccin mais aussi de la couverture vaccinale.

Liens d'intérêts

K. Jaffal déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

H. Mascitti déclare des liens d'intérêts pour des conférences : (invitation en qualité d'intervenant) avec Galia ; invitation en qualité d'auditeur (pris en charge de frais de déplacement et d'hébergement) avec Pfizer.

Cet article fait partie du numéro supplément *Actualités des 22^{èmes} Journées Nationales d'Infectiologie (JNI)* réalisé avec le soutien institutionnel de Sanofi Pasteur.

Références

- [1] Saint-Exupéry A. Le renard et le petit prince. Dans : Le Petit Prince ; 1943.
- [2] Santé Publique France. Surveillance sanitaire de la mortalité toutes causes confondues. Point hebdomadaire ; 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/365377/3120074>.
- [3] ECDC. Influenza virus characterization – Summary Europe, june 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/influenza-virus-characterisation-summary-europe-june-2021> ; 2021.
- [4] Noymer A. The 1918 influenza pandemic hastened the decline of tuberculosis in the United States: An age, period, cohort analysis. *Vaccine* 2011;29. doi:10.1016/j.vaccine.2011.02.053
- [5] Crépey P, Pivette M, Desvarieux M. Potential Impact of Influenza A/H1N1 Pandemic and Hand-Gels on Acute Diarrhea Epidemic in France. *PLoS One* 2013;8(10). doi:10.1371/journal.pone.0075226.
- [6] Howard J, Huang A, Li Z, Tufekci Z, Zdimar V, van der Westhuizen HM, et al. An evidence review of face masks against COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021;118(4). doi:10.1073/pnas.2014564118.
- [7] Brauner JM, Mindermann S, Sharma M, Johnston D, Salvatier J, Gavençiak T, et al. Inferring the effectiveness of government interventions against COVID-19. *Science* 2021;371(6531). doi:10.1126/science.abd9338.
- [8] Collin A, Hejblum BP, Vignals C, Lehot L, Thiébaud R, Moireau P, et al. Using Population Based Kalman Estimator to Model COVID-19 Epidemic in France: Estimating the Effects of Non-Pharmaceutical Interventions on the Dynamics of Epidemic ; 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.09.21260259v3>.
- [9] Zipfel CM, Colizza V, Bansal S. The missing season: The impacts of the COVID-19 pandemic on influenza. *Vaccine* 2021;39(28). doi:10.1016/j.vaccine.2021.05.049
- [10] <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2021/sympo/jni2021-sy06-01-crepey.pdf>.
- [11] Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0033/AC/SEESP du 12 mai 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif au lancement de la campagne de vaccination 2021/2022 contre la grippe saisonnière en France dans l'hémisphère Nord et à Mayotte dans le contexte de l'épidémie de Covid-19 ; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3266911/fr/avis-n-2021-0033/ac/seesp-du-12-mai-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-au-lancement-de-la-campagne-de-vaccination-2021/2022-contre-lagrippe-saisonniere-en-france-dans-l-hemisphere-nord-et-a-mayotte-dans-le-contexte-de-l-epidemie-de-covid-19.
- [12] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-under-evaluation>.
- [13] Ministère des Solidarités et de la Santé. Coronavirus (COVID-19). État des lieux et actualités. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/etat-des-lieux-et-actualites/>
- [14] Thomas SJ, Moreira Jr. ED, Kitchin N, et al. Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine ; 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.28.21261159v1>
- [15] Oliver S. ACIP Meeting. 13 août 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-07/07-COVID-Oliver-508.pdf>.
- [16] Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2021;385(7). doi:10.1056/nejmc2108861.
- [17] Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 2021;384(20). doi:10.1056/nejmoa2102214.
- [18] Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 2021;385(7). doi:10.1056/nejmoa2108891.
- [19] Pegu A, O'Connell S, Schmidt SD, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv* 2021.
- [20] Hacısuleyman E, Hale C, Saito Y, et al. Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants. *N Engl J Med* 2021;384(23). doi:10.1056/nejmoa2105000.
- [21] Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein N, et al. Correlation of SARS-CoV-2 Breakthrough Infections to Time-from-vaccine; Preliminary Study. *medRxiv* 2021.
- [22] Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N Engl J Med* 2021. doi:10.1056/nejmoa2109072.
- [23] Pfizer BioNTech. BNT162b2 COVID-19 Vaccine Third Dose Initial Immunogenicity Data. 13 août 2021. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/developer_pfizer_phil-dormitzer.pdf?sfvrsn=74b107d3_9_2021.
- [24] Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet* 2021;397(10293). doi:10.1016/S0140-6736(21)01358-1.
- [25] Stowe J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. https://khub.net/fr/web/phe-national/public-library/-/document_library/v2WsRK3ZEig/view_file/479607329.
- [26] Nasreen S, Chung H, He S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern in Ontario, Canada. 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.28.21259420v2>.
- [27] Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 2021;397(10287). doi:10.1016/S0140-6736(21)00947-8.
- [28] Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med* 2021;385(2). doi:10.1056/nejmc2104974.
- [29] Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar. *Nat Med* 2021;27(9). doi:10.1038/s41591-021-01446-y.
- [30] Stamatatos L, Czartoski J, Wan YH, et al. mRNA vaccination boosts cross-reacting neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science* 2021;372(6549). doi:10.1126/science.abg9175.
- [31] Kim HW, Jenista ER, Wendell DC, et al. Patients with Acute Myocarditis following mRNA COVID-19 Vaccination. *JAMA Cardiol* 2021. doi:10.1001/jamacardio.2021.2828.

- [32] Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* 2021. doi:10.1056/NEJMoa2110475.
- [33] Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation* 2021. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135.
- [34] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe>
- [35] Pivette M, de Lauzun V, Nicolay N, Scanff A, Hubert B. Caractéristiques des hospitalisations avec diagnostic de grippe, France, 2012–2017. *Médecine Mal Infect* 2019;49(4). doi:10.1016/j.medmal.2019.04.255.
- [36] DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2014;371(7):635–645. doi:10.1056/NEJMoa1315727
- [37] Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med* 2017;5(9). doi:10.1016/S2213-2600(17)30235-7.
- [38] Chang IJ, Meng Y, Janoszyk H, Landolfi V, Talbot HK. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥ 65 years of age: A phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine* 2019;37(39). doi:10.1016/j.vaccine.2019.08.016.
- [39] Sanofi Pasteur. Study to Assess the Immune Response and the Safety Profile of a High-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine (QIV-HD) Compared to a Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine (QIV-SD) in Europeans Adults 60 Years of Age and Older. *Case Med Res* 2019.
- [40] ECDC. Technical report. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over ; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-vaccines-systematic-review-efficacy.pdf>.