

Place du vaccin recombinant dans le Programme d'immunisation contre l'influenza

AVIS SCIENTIFIQUE - COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

AVIS ET RECOMMANDATIONS

AVRIL 2025

SOMMAIRE

Faits saillants	2
Contexte	3
Historique et recommandations dans les autres juridictions	4
Composition	5
Avantages théoriques	5
Efficacité vaccinale	6
Immunogénicité	9
Sécurité vaccinale	10
Coadministration	10
Acceptabilité	11
Considérations économiques	11
Conclusion	12
Recommandation	12

AVANT-PROPOS

L'Institut national de santé publique du Québec est le centre d'expertise et de référence en matière de santé publique au Québec. Sa mission est de soutenir le ministre de la Santé et des Services sociaux dans sa mission de santé publique. L'Institut a également comme mission, dans la mesure déterminée par le mandat que lui confie le/la ministre, de soutenir Santé Québec, la Régie régionale de la santé et des services sociaux du Nunavik, le Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie James et les établissements, dans l'exercice de leur mission de santé publique.

La collection *Avis et recommandations* rassemble sous une même bannière une variété de productions scientifiques qui apprécient les meilleures connaissances scientifiques disponibles, et y ajoutent une analyse contextualisée recourant à divers critères et à des délibérations pour formuler des recommandations.

Le présent avis scientifique, élaboré à l'initiative du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ), porte sur le vaccin recombinant contre l'influenza. Il fournit des recommandations sur le choix des vaccins pour les personnes âgées et vulnérables.

Ce document s'adresse au ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, de même qu'aux professionnels et gestionnaires des équipes de vaccination des établissements de santé.

FAITS SAILLANTS

- Cet avis vise à éclairer les autorités sur la pertinence d'une utilisation éventuelle du vaccin recombinant au sein du Programme d'immunisation contre l'influenza en fonction des données disponibles d'immunogénicité, d'efficacité et de sécurité, ainsi que son coût par rapport aux autres vaccins améliorés actuellement disponibles.
 - Une revue rapide de la littérature scientifique et de la littérature grise a révélé plusieurs avantages théoriques de la technologie recombinante : indépendance par rapport aux œufs ou aux cellules, délais de production plus courts, et réduction des problèmes d'adaptation du virus qui peuvent potentiellement compromettre l'efficacité vaccinale. Cependant, l'effet de ces avantages théoriques n'a pas encore été démontré sur le terrain.
 - Sur la base des données d'immunogénicité et d'efficacité disponibles, on peut raisonnablement affirmer que le vaccin recombinant est plus efficace que les vaccins à dose standard. Toutefois, il est difficile de déterminer si l'un des vaccins améliorés — le vaccin recombinant, le vaccin contre l'influenza inactivé à haute dose ou le vaccin contre l'influenza inactivé adjuvanté — est supérieur aux autres.
 - Le plus grand bénéfice potentiel des vaccins améliorés — incluant le vaccin recombinant — demeure chez les aînés, compte tenu du fardeau accru de la maladie dans cette population. Toutefois, une stratégie d'approvisionnement en vaccins contre l'influenza pour les aînés basée sur le fardeau de la maladie, l'efficacité relative des vaccins disponibles et les prix proposés reste la plus pertinente, en raison du coût élevé des vaccins améliorés par rapport au vaccin à dose standard.
- Le CIQ recommande que, si le vaccin recombinant devenait disponible, il soit utilisé de la même manière que les autres vaccins améliorés qui sont privilégiés aux vaccins à dose standard pour certaines personnes de 65 ans et plus, tel que détaillé dans l'avis complémentaire (publié en mars 2024) sur le choix des vaccins influenza pour l'immunisation des personnes âgées et vulnérables durant la saison 2024-2025 au Québec. Un suivi attentif des données de la littérature est nécessaire pour ajuster ces recommandations au besoin.

1 CONTEXTE

Supemtek™ est le seul vaccin recombinant contre l'influenza dont l'utilisation est autorisée au Canada chez les adultes âgés de 18 ans et plus. La technologie d'élaboration du vaccin recombinant diffère considérablement de la technologie employée pour les autres vaccins contre l'influenza. Ces derniers vaccins sont produits par culture du virus dans des œufs de poules embryonnés ou les cultures de cellules de mammifères ou aviaires.¹

Le vaccin recombinant contre l'influenza est considéré un vaccin amélioré par rapport aux vaccins traditionnels, et est inclus dans les recommandations pour l'immunisation contre la grippe des autorités de santé publique de plusieurs pays. Étant donné sa non-disponibilité sur le marché canadien, il n'a pas été évalué dans les avis récents du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) (1,2) sur l'utilisation des vaccins améliorés contre l'influenza dans le Programme d'immunisation contre l'influenza. L'objectif du présent avis court est de mettre à la disposition des autorités les éléments scientifiques nécessaires dans l'éventualité où l'utilisation de ce vaccin dans la population québécoise devient possible. L'avis est concentré sur les éléments les plus importants, notamment sur les résultats des études d'efficacité vaccinale relative (EVR) par rapport aux autres vaccins chez les aînés (65 ans et plus). Le bénéfice potentiel de l'utilisation des vaccins améliorés est le plus grand chez les aînés, compte tenu du fardeau accru de la maladie dans cette population (1,2). Également, des synthèses de recensions récentes de littérature de diverses autorités de santé publique (3–6) sont utilisées pour décrire brièvement les autres éléments pertinents. De plus, une recherche non systématique des écrits a été effectuée (en date du 28 mai 2024) dans PubMed avec différentes combinaisons de mots clés : '*recombinant vaccine*', '*Flublock*', '*Supemtek*', et '*influenza*'. Enfin, les références des articles identifiés et des rapports de la littérature grise ont été examinées.

¹ Dans les lignes suivantes, pour simplifier, les termes « culture de cellules » seront employés pour signifier « cultures de cellules de mammifères ou aviaires ».

2 HISTORIQUE ET RECOMMANDATIONS DANS LES AUTRES JURIDICTIONS

Le premier vaccin recombinant contre l'influenza a été développé dans une formulation trivalente par Protein Sciences Corporation (PSC) (actuellement Sanofi Pasteur), sous le nom commercial de Flublok, et a été autorisé aux États-Unis en 2013 (7). L'autorisation de la formulation quadrivalente a suivi en 2016 (8). La formulation quadrivalente a été autorisée en Europe en 2020 (9) et au Canada en 2021 sous le nom commercial de Supemtek (10).

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) au Canada a d'abord recommandé une utilisation discrétionnaire du vaccin recombinant chez les adultes âgés de 18 ans et plus en 2022 (4). Pour la saison 2024-2025, le CCNI l'a ensuite inclus dans sa recommandation préférentielle pour l'utilisation d'un des vaccins améliorés (à haute dose [HD], adjuvanté, ou recombinant) chez les aînés (65 ans et plus) (11). L'ajout des vaccins adjuvanté et recombinant à cette recommandation faisait suite à une évaluation systématique des données probantes, y compris de la littérature économique. D'autres considérations ont également été explorées, dont des considérations économiques, éthiques, d'équité, de faisabilité et d'acceptabilité de la vaccination des aînés de 65 ans et plus contre l'influenza.

Depuis 2022-2023, le vaccin recombinant est recommandé par le *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), et ce, de façon préférentielle chez les 65 ans et plus, au même titre que les deux autres vaccins améliorés (le vaccin HD et le vaccin adjuvanté) (3).

Les deux comités reconnaissent, par ailleurs, une meilleure robustesse des preuves d'efficacité pour le vaccin à HD et l'absence de données probantes pour une comparaison valide de l'efficacité vaccinale (EV) entre les vaccins améliorés.

3 COMPOSITION

Le procédé de fabrication du vaccin recombinant contre l'influenza consiste à insérer le gène de production de l'antigène d'hémagglutinine (HA) dans un baculovirus pour produire un baculovirus (un virus qui infecte les insectes) recombinant. Par la suite, une lignée de cellules (lignée cellulaire d'insectes exclusive expresSF+) d'un insecte (légiionnaire d'automne, *Spodoptera frugiperda*) est infectée par ce baculovirus recombinant, afin de produire l'antigène de l'HA des quatre souches de l'influenza. Les antigènes d'HA individuels sont ensuite extraits des cellules hôtes et purifiés pour le produit vaccinal final (10,12).

La quantité d'HA pour une dose de 0,5 ml du vaccin quadrivalent destiné à un sujet adulte est de 180 µg (45 µg de chacune des HA des quatre souches de virus recommandées pour l'année), soit trois fois supérieures à celle des vaccins à dose standard (DS). Ce dosage est basé sur des études précoces de détermination de dose qui avaient démontré une réponse immunologique optimale avec 45 µg, en comparaison avec 15 µg d'HA (13,14).

4 AVANTAGES THÉORIQUES

La technologie recombinante comporte plusieurs avantages théoriques par rapport à la production de vaccins contre l'influenza à base d'œufs ou issus de cellules. La production recombinante ne dépend pas de l'approvisionnement en œufs et de la disponibilité d'un substrat de cellules, puisqu'elle ne nécessite pas la culture de virus vivants. Par conséquent, les délais de production sont plus courts, ce qui peut être un avantage en cas de pénurie d'approvisionnement en vaccins ou de besoin de production accélérée lors de pandémies (4,15,16). Il a été estimé que le processus de production serait de 38 jours, en comparaison avec plus de 20 semaines pour les vaccins traditionnels (17). La fabrication à partir de séquences génétiques stables provenant d'isolats humains de type sauvage garantit des protéines d'HA hautement purifiées et une correspondance précise avec les souches recommandées chaque saison par l'Organisation mondiale de la Santé. Cela permet d'éviter les problèmes de liaison au site de la glycosylation liés à l'adaptation du virus lors de la production sur des œufs ou des cellules², qui réduisent l'efficacité vaccinale (EV) contre la souche de l'influenza A(H3N2) lors de certaines saisons (18–20), et possiblement contre l'influenza A(H1N1) (21).

Ce vaccin peut ainsi potentiellement avoir une EV plus élevée par rapport aux vaccins antigrippaux standards à base d'œufs ou de cellules (17). Une supériorité immunologique, en termes d'anticorps neutralisant, de ce vaccin dans certaines circonstances (par exemple, lors des vaccinations annuelles répétées) a aussi été observée par certains chercheurs (22–24). À noter, cependant, qu'il est difficile à l'heure actuelle d'évaluer l'effet des problèmes de liaison au site de la glycosylation sur l'EV réellement mesurée.

² Des mutations peuvent survenir dans l'antigène utilisé lorsque le virus est cultivé dans des œufs de poule embryonnés ou dans des cellules. Ces mutations sont une réponse du virus qui cherche à s'adapter à son hôte. Par conséquent, elles peuvent entraîner des différences, parfois importantes, entre la souche vaccinale et le virus en circulation, ce qui peut affecter l'efficacité de la réponse immunitaire après la vaccination.

5 EFFICACITÉ VACCINALE

Les principaux résultats des études de l'EV du vaccin recombinant contre l'influenza sont résumés dans les tableaux 1 et 2. À notre connaissance, le seul essai clinique randomisé (financé par *Protein Sciences*) ayant comme objectif principal l'estimation de l'EVr du vaccin recombinant par rapport à un vaccin à DS a été réalisé durant la saison grippale 2014-2015 aux États-Unis (25). Dans cette étude, l'EVr³ du vaccin recombinant quadrivalent à prévenir une infection influenza confirmée en laboratoire par un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN)⁴ a été estimée par rapport au vaccin quadrivalent à DS Fluarix Quadrivalent (GlaxoSmithKline). Un total de 9 003 adultes âgés de 50 ans et plus médicalement stables (âge moyen : 63 ans; étendue de 50 à 96 ans) ont été randomisés à recevoir l'un des deux vaccins à l'étude. L'EVr contre une infection à l'influenza confirmée par TAAN (toutes souches confondues) était de 30 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 10 à 47), soit de 36 % (IC à 95 % : 14 à 53) contre l'influenza A, et de 4 % (IC à 95 % : -72 à 46) contre l'influenza B. Dans les groupes d'âge de 50 à 64 ans et de 65 ans et plus, l'EVr contre une infection confirmée par TAAN (toutes souches confondues) était respectivement de 42 % (IC à 95 % : 15 à 61) et 17 % (IC à 95 % : -20 à 43). Parmi les personnes âgées de 65 ans et plus, l'EVr contre une infection influenza confirmée par culture (issue secondaire) était de 42 % (IC à 95 % : 9 à 65) (toutes souches confondues), de 44 % (IC à 95 % : 22 à 61) contre l'influenza A, et de 25 % (IC à 95 % : -121 à 75) contre l'influenza B.

Dans un essai clinique randomisé en grappes, financé par Sanofi et réalisé dans le réseau du *Kaiser Permanente Northern California*, les établissements du réseau ont été assignés à administrer à leurs participants, soit le vaccin recombinant quadrivalent (Flublok) ou un vaccin à DS, en alternance hebdomadaire, durant deux saisons (2018-2019 et 2019-2020) (26). L'objectif principal était l'évaluation de l'EVr chez les adultes âgés de 50-64 ans contre une infection influenza confirmée par un TAAN par rapport aux deux vaccins à DS utilisés dans ce réseau. Parmi les 675 252 patients dans cette tranche d'âge, 279 400 (41 %) ont reçu le vaccin recombinant et 395 852 (59 %) le vaccin à DS⁵. Pour les deux saisons combinées, l'EVr du vaccin recombinant contre une infection influenza a été de 15,3 % (IC à 95 % : 5,9 à 23,8). L'EVr a été de 15,7 % (IC à 95 % : 6,0 à 24,5) contre une infection par l'influenza A, de 10,3 % (IC à 95 % : -33,9 à 39,9) contre une infection par l'influenza B, de 15,9 % (-9,2 à 35,2) contre une hospitalisation causée par l'influenza (issue secondaire), et de 2,4 % (IC à 95 % : -8,1 à 11,9) contre l'hospitalisation pour un événement cardiorespiratoire (issue secondaire). Pour la saison 2018-2019, l'EVr contre une infection influenza était de 14,4 % (IC à 95 % : -1,1 à 27,5) et de 27,5 % (IC à 95 % : -7,5 à 51,1) contre l'hospitalisation pour l'influenza. Pour la saison 2019-2020, les EVr respectives étaient de 16,1 % (IC à 95 % : 3,7 à 26,9) et de 4,8 % (IC à 95 % : -34,9 à 32,8).

³ L'EVr relative correspond à l'efficacité d'un vaccin par rapport à un autre vaccin. Son effet absolu dépend de la valeur de l'EV du vaccin en référence (voir exemples dans l'annexe 2 de l'avis sur l'utilisation des vaccins à haute dose ou adjuvanté (<https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/2023-08/3370-vaccins-haute-dose-adjuvantes-programme-influenza.pdf>))

⁴ Définition utilisée : au moins un des symptômes suivants : mal de gorge, toux, expectorations, respiration sifflante, difficultés respiratoires, fièvre supérieure à > 37,2 °C, frissons, fatigue, céphalée ou myalgie.

⁵ Le déséquilibre entre les deux bras s'explique par des difficultés d'approvisionnement du vaccin recombinant.

Une étude rétrospective avec devis test-négatif basée sur des données administratives financée par Sanofi avait pour objectif d'estimer l'EV de différents vaccins améliorés contre les hospitalisations confirmées par la détection de l'influenza (27). Les patients âgés de 18 ans et plus hospitalisés dans l'un des dix-neuf hôpitaux du réseau médical de l'Université de Pittsburgh (*University of Pittsburgh Medical Center*) aux États-Unis et ayant eu une recherche de l'influenza par TAAN entre novembre 2018 et avril 2020 ont été inclus. Les patients immunodéprimés ont été exclus des analyses. Les patients ayant reçu des vaccins améliorés étaient à plus haut risque de complications à la suite d'une infection (par exemple, ils étaient plus âgés et avaient plus de comorbidités). Trois types d'ajustement ont été utilisés pour diminuer l'effet de ces différences sur l'estimation de l'EV absolue et de l'EVr : 1) un ajustement standard pour les variables habituelles (âge, saison influenza, sexe, race, comorbidités); 2) un appariement sur des scores de propension tenant compte des différences dans la distribution des variables entre les groupes comparés; 3) l'introduction dans les modèles de l'inverse de la probabilité de sélection à recevoir un des vaccins.

Parmi les personnes de 18-64 ans, 1 408 ont reçu le vaccin recombinant et 763 le vaccin à DS; parmi les personnes de 65 ans et plus, 1 930 ont reçu le vaccin recombinant, et 213 le vaccin à DS. Parmi les 18-64 ans, l'EV absolue (par rapport aux non-vaccinés) était de 47 % (IC à 95 % : 35 à 57) pour le vaccin recombinant et de 27 % (IC à 95 % : 8 à 42) pour le vaccin à DS. L'EVr du vaccin recombinant par rapport au vaccin à DS oscillait selon le type d'ajustement utilisé de 27 % (IC à 95 % : 2 à 45) à 28 % (IC à 95 % : 3 à 46). Parmi les 65 ans et plus, les estimations d'EV étaient plus basses : l'EV absolue était de 27 % (IC à 95 % : 12 à 39) pour le vaccin recombinant et de 9 % (IC à 95 % : -42 à 42) pour le vaccin à DS; l'EVr du vaccin recombinant par rapport au vaccin à DS variait selon le type d'ajustement utilisé de 17 % (IC à 95 % : -34 à 49) à 22 % (IC à 95 % : -26 à 51). Dans les analyses secondaires selon différentes strates, des variations importantes des estimations ponctuelles ont été observées; les estimations ponctuelles d'EVr chez les femmes variaient de 30 % à 38 % selon le type d'ajustement utilisé, chez les hommes de -12 % à -4 %, chez les personnes avec comorbidités de 16 % à 17 %, et chez les personnes sans comorbidités de -18 % à -22 %. Les IC de toutes ces estimations étaient très larges et se recoupaient, étant donné les effectifs réduits par strate. À noter que les EVr, tous âges confondus, étaient comparables entre les saisons.

Il est à mentionner que le même groupe d'auteurs a réalisé une étude chez 5 515 personnes de 18-64 ans du même réseau ayant eu une recherche de l'influenza par TAAN durant la même période et en utilisant la même méthode (28). Dans cette étude, l'EV absolue contre les consultations dans le cabinet et aux urgences confirmées pour l'influenza a été de 40 % (IC à 95 % : 25 à 51) pour le vaccin recombinant et de 35 % (IC à 95 % : 20 à 47) pour le vaccin à DS. L'EV du vaccin recombinant n'était pas significativement différente du vaccin à DS (EVr, 11 %; IC à 95 % : -20 à 33) (28).

Tableau 1 Résumé des études mesurant l'efficacité vaccinale relative du vaccin recombinant réalisées aux États-Unis

Auteur, année*	Devis de l'étude (saison influenza)	n	Groupe d'âge spécifique à l'issue	Vaccin de comparaison	Issue	Efficacité vaccinale relative, %	IC à 95 %
Dunkle et coll., 2017 (25)	Essai clinique randomisé (2014-15)	9 003	≥ 50 ans	Vaccin quadrivalent à DS Fluarix Quadrivalent	Infection influenza confirmée par TAAN	30	10 – 47
			50 – 64 ans			42	15 – 61
			≥ 65 ans			17	-20 – 43
			≥ 65 ans		Infection influenza confirmée par culture (issue secondaire)	42	9 – 65
Hsiao et coll., 2023 (26)	Essai clinique randomisé en grappes (2018-19 et 2019-20)	675 252	50-64 ans	Vaccins à dose standard	Infection influenza confirmée par TAAN	15,3	5,9 – 23,8
					Hospitalisation causée par l'influenza (issue secondaire)	15,9	-9,2 – 35,2
Zimmerman et coll., (2023) (27)	Devis test négatif (2018-20)	14 590	≥ 65 ans	Vaccin à dose standard	Hospitalisation causée par l'influenza	17 à 22	Entre -34 et 51 selon différentes méthodes d'ajustement
Zimmerman et coll. (2023) (28)	Devis test négatif (2018-20)	5 515	18 – 64 ans	Vaccins à dose standard	Consultations dans le cabinet et aux urgences confirmées pour l'influenza	11	-20 – 33

* Toutes les études ont été financées par l'industrie; DS : Dose standard; TAAN : test d'amplification des acides nucléiques.

Dans une étude rétrospective basée sur des codes administratifs potentiellement associés à l'influenza, financée par la *Food and Drug Administration* parmi les utilisateurs de Medicare de 65 ans et plus aux États-Unis, le vaccin recombinant a été comparé à plusieurs vaccins, incluant les vaccins améliorés (29). Les issues examinées étaient les consultations aux urgences et les hospitalisations (issue combinée) ou les hospitalisations seules avec des codes administratifs spécifiques pour l'influenza (codes de la classification internationale des maladies [CIM]-10 : J09.xx, J10.xx, J11.xx, J129) pendant la saison 2019-2020. Un ajustement basé sur une pondération de la probabilité inverse du traitement a été appliqué aux données, afin de tenir compte des déséquilibres entre les différentes cohortes. Un total de 638 905 utilisateurs avaient reçu un vaccin recombinant, 813 838 un vaccin cellulaire, 1 573 548 un vaccin à DS, 2 564 628 un vaccin adjuvanté, et 7 177 250 un vaccin à HD. Les patients ayant reçu le vaccin recombinant avaient le taux le plus bas d'issues combinées (1,53 par 10 000 personnes-semaines, par rapport à 1,65 pour ceux ayant reçu le vaccin adjuvanté, 1,73 pour le vaccin HD, 2,16 pour le vaccin à DS à base d'œuf et 2,17 pour le vaccin à DS à base de cellules). Les hospitalisations aussi étaient moins fréquentes parmi les personnes ayant reçu le vaccin recombinant (0,8 par 10 000 personnes-semaines, par rapport à 0,92 à 1,30, pour les autres vaccins). La protection du vaccin recombinant contre l'issue combinée et contre les hospitalisations était significativement plus élevée par rapport à tous les autres vaccins, à l'exception du vaccin adjuvanté pour l'issue combinée (tableau 2).

Tableau 2 Efficacité vaccinale relative du vaccin recombinant par rapport à d'autres vaccins parmi les personnes de 65 ans et plus, selon Izurieta et coll. (29)

Vaccins en référence	Issue combinée (consultations et hospitalisations) ^a EVr (IC à 95 %)	Hospitalisations ^b , EVr (IC à 95 %)
Vaccin à dose standard	13,3 % (7,4 à 18,9) ^c	16,8 % (9,0 à 23,8) ^c
Vaccin adjuvanté	5,6 % (-0,6 à 11,4) ^c	10,7 % (2,7 à 17,9) ^c
Vaccin à HD	7,0 % (1,4 à 12,4) ^c	10,6 % (3,1 à 17,4) ^c
Vaccin cellulaire	9,1 % (2 à 16) ^d	13,3 % (5 à 21) ^d

Note : L'efficacité vaccinale est ajustée pour les données démographiques, région de résidence, mois de vaccination, et présence de comorbidité.

^a Analyse primaire

^b Analyse secondaire

^c Basé sur le tableau 3 de l'article.

^d Basé sur la figure 1 de l'article, les valeurs de l'IC sont approximatives, telles que présentées dans la figure.

EVr : Efficacité vaccinale relative; Vaccin à HD : vaccin à haute dose.

Il est à mentionner que cette étude a été réalisée pendant une saison avec prédominance de l'influenza B/Victoria suivie de A(H1N1), sans circulation significative de l'influenza A(H3N2) qui est plus touchée par les mutations sur œufs, comme mentionné plus haut. Ceci diminue l'avantage théorique du vaccin recombinant; par conséquent, il est attendu que l'EVr soit plus faible durant les saisons avec prédominance de l'influenza A(H3N2).

En résumé, le seul essai clinique randomisé disponible à ce jour (une seule saison), chez les aînés de 65 ans et plus, a démontré une EVr contre une infection confirmée par TAAN de 17 % (IC à 95 % : -20 à 43). Lors des analyses de l'issue secondaire infection influenza confirmée par culture, l'EVr était de 42 % (IC à 95 % : 9 à 65). Les autres études chez les aînés décrites plus haut démontrent des EVr par rapport aux vaccins à DS variant de 11 % à 22 %, avec une incertitude importante à cause des faibles effectifs. Il pourrait y avoir un avantage par rapport aux autres vaccins améliorés, mais la qualité des données à l'appui n'est pas suffisante pour l'affirmer avec certitude.

6 IMMUNOGÉNÉCITÉ

Dans sa recension de littérature, le CCNI a conclu que, dans l'ensemble, l'immunogénicité du vaccin recombinant est non inférieure aux autres vaccins, chez des adultes de 18 ans et plus (4). Selon l'Agence européenne des médicaments (EMA) en Europe, certains doutes persistent quant à l'immunogénicité engendrée par la composante B/Victoria du vaccin (5).

Dans trois études récentes, le vaccin recombinant a démontré une immunogénicité supérieure par rapport aux vaccins à base d'œufs, incluant lors des vaccinations répétées durant plusieurs saisons où l'on observe généralement une diminution des réponses immunologiques et de l'EV (22–24). Cependant, on ne connaît pas la signification clinique de ces observations.

7 SÉCURITÉ VACCINALE

Selon la monographie du produit (10), les recensions récentes de littérature du CCNI (4), de l'EMA (5) et du European Centre for Disease Prevention and Control (6), ainsi qu'une revue systématique de littérature récente (30), le profil d'innocuité du vaccin recombinant est similaire à celui des autres vaccins contre l'influenza en ce qui concerne les manifestations cliniques inhabituelles (MCI) locales et systémiques. À notre connaissance, il n'y a pas eu de signaux de MCI graves liées au vaccin, autant dans les études cliniques que selon les données de surveillance post-commercialisation.

Dans un essai clinique randomisé (31), les MCI locales et systémiques lors de la coadministration du vaccin recombinant avec une deuxième dose d'un vaccin contre le SRAS-CoV-2 (à vecteur viral, ChAdOx1, 128 participants, ou à ARN messenger, BNT162b2, 58 participants) chez des adultes de moins de 65 ans n'étaient pas différentes de celles observées lors de l'administration séparée des vaccins. Des MCI graves liées aux vaccins recombinants n'ont pas été rapportées dans cette étude, mais la taille réduite de l'échantillon ne permet pas de détecter des MCI rares.

8 COADMINISTRATION

À notre connaissance, une seule étude décrit l'immunogénicité du vaccin recombinant lors de la coadministration avec des vaccins contre le SRAS-CoV-2. Dans cet essai clinique randomisé réalisé au Royaume-Uni en avril-juin 2021 (31), des adultes ont été assignés à recevoir différentes combinaisons d'une deuxième dose d'un vaccin contre le SRAS-CoV-2 avec un vaccin contre l'influenza. Le vaccin recombinant contre l'influenza a été reçu par 128 participants de moins de 65 ans (âge médian 56 ans, étendue 51-60 ans) ayant reçu une dose du vaccin à vecteur viral contre le SRAS-CoV-2 ChAdOx1 et par 58 participants de moins de 65 ans (âge médian 42 ans, étendue 31-53 ans) ayant reçu une dose du vaccin à ARN messenger contre le SRAS-CoV-2, BNT162b2. Les titres moyens géométriques des anticorps contre la protéine de spicule du SRAS-CoV-2 étaient comparables lors de la coadministration des deux vaccins ou l'administration seule du vaccin contre le SRAS-CoV-2. Il n'y avait pas de différence significative entre les titres moyens géométriques des anticorps d'inhibition de l'HA des différents types et lignées d'influenza (A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, et B/Yamagata) lors de la coadministration du vaccin ChAdOx1 et du vaccin recombinant, et les titres de ces anticorps mesurés lors de l'administration du vaccin contre l'influenza seul.

Cependant, les titres moyens géométriques des anticorps d'inhibition de l'HA de l'influenza A/H1N1, B/Victoria, et B/Yamagata étaient plus élevés lors de la coadministration avec le vaccin BNT162b2, en comparaison avec l'administration du vaccin recombinant seul. Dans ce dernier cas, il n'y avait pas de différence pour l'influenza A/H3N2.

Les CDC, l'EMA et le CCNI mentionnent la possibilité de coadministration du vaccin recombinant avec d'autres vaccins (3,5,11).

9 ACCEPTABILITÉ

Nous ne disposons pas de données sur l'acceptabilité de ce vaccin dans la population québécoise. Étant donné le nombre limité de vaccins recombinants disponibles dans les pharmacies au Québec, peu de personnes ont reçu ce vaccin.

Il est à mentionner que les couvertures vaccinales (CV) chez les aînés visés par le PIIQ sont en dessous de l'objectif de 80 %, et qu'il est important de promouvoir la vaccination antigrippale dans les populations vulnérables, peu importe le vaccin utilisé, afin de prévenir les issues graves comme les hospitalisations et les décès.

10 CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES

L'objectif du Programme d'immunisation contre l'influenza du Québec (PIIQ) est de prévenir les complications graves associées à l'influenza, telles que les hospitalisations et les décès (32). Les aînés et les personnes avec maladies chroniques sont les groupes les plus à risque de subir ces complications. Comme mentionné dans les avis précédents du CIQ sur les vaccins améliorés (1,2), la question qui se pose est de savoir s'il y aurait un avantage à offrir un vaccin amélioré à ces groupes, pour qui le fardeau de l'influenza est le plus élevé, et pour qui les bénéfices de tels vaccins seraient plus grands.

L'exercice économique décrit en détail dans l'avis sur les vaccins améliorés du CIQ (1) a montré que, du point de vue du système de santé, il pourrait y avoir un avantage à offrir des vaccins améliorés avec une EVr d'au moins 25 % par rapport aux vaccins à DS aux aînés de 75 ans et plus qui vivent avec une ou des maladies chroniques. Pour les aînés de 75 ans et plus en bonne santé et pour les aînés de 65-74 ans sans égard à la présence de maladies chroniques, les coûts engendrés par l'ajout de vaccins améliorés sont très importants par rapport aux bénéfices encourus. Dans l'avis complémentaire sur le choix des vaccins améliorés (2), une stratégie d'approvisionnement en vaccins contre l'influenza pour les aînés a été proposée en fonction de l'efficacité des vaccins disponibles et des prix offerts. Malgré l'absence de données probantes de qualité, on peut raisonnablement penser que le vaccin recombinant est plus efficace que les vaccins à DS, mais il est plus difficile de se prononcer sur la comparaison avec les autres vaccins améliorés. Pour ce qui est du prix, il semble y avoir un écart important entre le vaccin recombinant et les vaccins à DS (prix plus élevé pour le vaccin recombinant).

Il est à mentionner que certains bénéfices potentiels de la vaccination contre l'influenza pour la prévention des maladies cardiovasculaires (33–35) pourraient modifier les avantages économiques de la vaccination avec tous les types de vaccins, y compris le vaccin recombinant. À ce jour, il n'existe pas de données démontrant un avantage potentiel à offrir le vaccin recombinant par rapport aux autres vaccins pour prévenir ces issues.

11 CONCLUSION

En fonction des données d'immunogénicité et d'efficacité disponibles, le vaccin recombinant semble être comparable aux autres vaccins améliorés (à HD et adjuvanté). Plusieurs avantages théoriques sont possibles par rapport aux autres vaccins améliorés, mais pour l'instant, la démonstration d'un effet plus favorable sur le terrain n'a pas été réalisée. Peu de données probantes de bonne qualité sont disponibles en ce moment, ce qui limite la certitude et la généralisation à plusieurs saisons et à des sous-populations spécifiques, telles que les aînés vivant avec une ou des maladies chroniques ou les immunodéprimés. Cependant, dans l'éventualité de la disponibilité du vaccin recombinant au Québec et d'un écart de coût faible avec les autres vaccins, ainsi que d'autres considérations (par exemple, rapidité de production, faisabilité), le vaccin recombinant pourrait être utilisé pour la vaccination de la population québécoise.

12 RECOMMANDATION

Le CIQ recommande que, advenant sa disponibilité, le vaccin recombinant soit utilisé au même titre que les autres vaccins améliorés (vaccin à HD et vaccin avec adjuvant), qui sont privilégiés aux vaccins à dose standard chez certaines personnes de 65 ans et plus tel que détaillé dans l'avis complémentaire sur le choix des vaccins influenza pour l'immunisation des personnes âgées et vulnérables durant la saison 2024-2025 au Québec (2). Un suivi serré des données de littérature se poursuit et est nécessaire afin d'ajuster ces recommandations au besoin. Le CIQ réitère l'importance de la promotion de la vaccination contre l'influenza, afin d'améliorer la couverture vaccinale dans les groupes vulnérables de la population québécoise. Un vaccin contre l'influenza, sans égard au type de produit utilisé, reste la meilleure protection contre les complications graves de cette infection.

13 RÉFÉRENCES

1. Gilca R, Doggui R, Brousseau N, De Wals P. Utilisation des vaccins à haute dose ou adjuvantés dans le Programme d'immunisation contre l'influenza [Internet]. Québec, Canada: Institut national de santé publique du Québec; 2023 juin p. 1-48. Disponible à: <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/2023-08/3370-vaccins-haute-dose-adjuvantes-programme-influenza.pdf>
2. De Wals P. Avis complémentaire sur le choix des vaccins influenza pour l'immunisation des personnes âgées et vulnérables durant la saison 2024-2025 au Québec [Internet]. Québec, Canada: Institut national de santé publique du Québec; 2024 mars. Disponible à: <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3509-Avis-choix-vaccins-influenza-immunisation-%20personn.pdf>
3. Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, Chung JR, Broder KR, Talbot HK, *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 Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 26 août 2022;71(1):1-28.
4. Comité consultatif national et de l'immunisation. Vaccins antigrippaux recombinants : une déclaration supplémentaire du chapitre sur la grippe du guide canadien d'immunisation et déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2022-2023 [Internet]. Ottawa, Ontario, Canada: Agence de la santé publique du Canada; 2022 sept p. 1-64. Report No.: 220318. Disponible à: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins-immunisation/vaccins-antigrippaux-recombinants-declaration-complementaire-guide-canadien-immunisation-vaccination-antigrippale-2022-2023.html>
5. European Medicines Agency. Assessment report - Supemtek [Internet]. Amsterdam, Netherlands: EMA; 2020 p. 1-99. Report No.: EMEA/H/C/005159/0000. Disponible à: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/supemtek-epar-public-assessment-report_en.pdf
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review update on the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratoryconfirmed influenza in individuals aged 18 years and over. [Internet]. Stockholm, Sweden: ECDC; 2024 p. 1-84. Disponible à: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Systematic-review-update-enhanced-seasonal%20flu-vaccines.pdf>
7. U.S. Department of Health and Human Services. Approved Products - January 16, 2013 Approval Letter - Flublok [Internet]. Center for Biologics Evaluation and Research; 2015. Disponible à: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170723030119/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm410628.htm>
8. Nolletti C. Clinical Review - Flublok Quadrivalent [Internet]. US: Food and Drug Administration; 2016 oct p. 1-103. Report No.: 125285.194. Disponible à: https://fda.report/media/129591/Clinical+Review+-+Flublok+Quadrivalent_1.pdf
9. European Medicines Agency. Supemtek - Quadrivalent influenza vaccine (recombinant, prepared in cell culture) [Internet]. 2020. Disponible à: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/supemtek>

10. Sanofi Pasteur. Supemtek MC (Vaccin recombinant quadrivalent contre l'influenza) [Internet]. Toronto, Ontario, Canada; 2022 mai. Report No.: 263892. Disponible à: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00066710.PDF
11. Comité consultatif national, de l'immunisation. Directives supplémentaires sur la vaccination antigrippale chez les adultes de 65 ans et plus [Internet]. Ottawa, Canada: Agence de la santé publique du Canada; 2024 juill p. 1-80. Disponible à: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-supplemental-guidance-influenza-vaccination-adults-65-years-older/ccni-directives-2024-07-25.pdf>
12. Gouvernement du Canada. Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2022-2023 [Internet]. 2022. Disponible à: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins-immunisation/guide-canadien-immunisation-declaration-vaccination-antigrippale-2022-2023.html>
13. Treanor J, Schiff GM, Couch RB, Cate TR, Brady RC, Hay CM, *et al.* Dose-related safety and immunogenicity of a trivalent baculovirus-expressed influenza-virus hemagglutinin vaccine in elderly adults. *J Infect Dis* [Internet]. 5 janv 2006;193(9). Disponible à: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16586358/>
14. Nolletti C. Clinical Review - Flublok Quadrivalent [Internet]. US: Food and Drug Administration; 2016 oct p. 1-23. Report No.: 125285/194. Disponible à: <https://www.fda.gov/media/129590/download>
15. Centers of Disease Control and Prevention. Recombinant Influenza (Flu) Vaccine [Internet]. 2023 Disponible à: https://www.cdc.gov/flu/vaccine-types/flublok-vaccine.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa_flublok-vaccine.htm
16. Arunachalam AB, Post P, Rudin D. Unique features of a recombinant haemagglutinin influenza vaccine that influence vaccine performance. *NPJ Vaccines*. 2 déc 2021;6(1):144.
17. Buckland B, Boulanger R, Fino M, Srivastava I, Holtz K, Khramtsov N, *et al.* Technology transfer and scale-up of the Flublok recombinant hemagglutinin (HA) influenza vaccine manufacturing process. *Vaccine*. 22 sept 2014;32(42):5496-502.
18. Zost SJ, Parkhouse K, Gumina ME, Kim K, Diaz Perez S, Wilson PC, *et al.* Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 21 nov 2017;114(47):12578-83.
19. Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, Sabaiduc S, Eshaghi A, Dickinson JA, *et al.* Low 2012-13 influenza vaccine effectiveness associated with mutation in the egg-adapted H3N2 vaccine strain not antigenic drift in circulating viruses. *PloS One*. 2014;9(3):e92153.
20. Belongia EA, McLean HQ. Influenza Vaccine Effectiveness: Defining the H3N2 Problem. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 30 oct 2019;69(10):1817-23.
21. Skowronski DM, Zhan Y, Kaweski SE, Sabaiduc S, Khalid A, Olsha R, *et al.* 2023/24 mid-season influenza and Omicron XBB.1.5 vaccine effectiveness estimates from the Canadian Sentinel Practitioner Surveillance Network (SPSN). *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. févr 2024;29(7):2400076.
22. Zhong S, Ng TWY, Skowronski DM, Iuliano AD, Leung NHL, Perera RAPM, *et al.* Influenza A(H3N2) antibody responses to standard-dose versus enhanced influenza vaccine immunogenicity in older adults and prior season's vaccine status. *J Infect Dis*. 15 mai 2024;229(5):1451-9.

23. Liu F, Gross FL, Joshi S, Gaglani M, Naleway AL, Murthy K, *et al.* Redirecting antibody responses from egg-adapted epitopes following repeat vaccination with recombinant or cell culture-based versus egg-based influenza vaccines. *Nat Commun.* 4 janv 2024;15(1):254.
24. Boyce TG, Levine MZ, McClure DL, King JP, Flannery B, Nguyen HQ, *et al.* Antibody response to sequential vaccination with cell culture, recombinant, or egg-based influenza vaccines among U.S. adults. *Hum Vaccines Immunother.* 31 déc 2024;20(1):2370087.
25. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, Goldenthal KL, Muse D, Callahan J, *et al.* Efficacy of recombinant influenza vaccine in adults 50 years of age or older. *N Engl J Med.* 22 juin 2017;376(25):2427-36.
26. Hsiao A, Yee A, Fireman B, Hansen J, Lewis N, Klein NP. Recombinant or standard-dose influenza vaccine in adults under 65 years of age. *N Engl J Med.* 14 déc 2023;389(24):2245-55.
27. Zimmerman RK, Nowalk MP, Dauer K, Clarke L, Raviotta JM, Balasubramani GK. Vaccine effectiveness of recombinant and standard dose influenza vaccines against influenza related hospitalization using a retrospective test-negative design. *Vaccine.* 7 août 2023;41(35):5134-40.
28. Zimmerman RK, Dauer K, Clarke L, Nowalk MP, Raviotta JM, Balasubramani GK. Vaccine effectiveness of recombinant and standard dose influenza vaccines against outpatient illness during 2018-2019 and 2019-2020 calculated using a retrospective test-negative design. *Hum Vaccines Immunother.* 31 déc 2023;19(1):2177461.
29. Izurieta HS, Lu M, Kelman J, Lu Y, Lindaas A, Loc J, *et al.* Comparative effectiveness of influenza vaccines among US medicare beneficiaries ages 65 years and older during the 2019-2020 season. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 6 déc 2021;73(11):e4251-9.
30. O Murchu E, Comber L, Jordan K, Hawkshaw S, Marshall L, O'Neill M, *et al.* Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of recombinant haemagglutinin seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals ≥ 18 years of age. *Rev Med Virol.* mai 2023;33(3):e2331.
31. Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, Carson-Stevens A, Clout M, Culliford L, *et al.* Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet Lond Engl.* 18 déc 2021;398(10318):2277-87.
32. Gilca R, De Serres G, Brousseau N, Sauvageau C. Révision du Programme d'immunisation contre l'influenza au Québec [Internet]. 2018. Disponible à: <https://www.inspq.qc.ca/publications/2415>
33. Behrouzi B, Bhatt DL, Cannon CP, Vardeny O, Lee DS, Solomon SD, *et al.* Association of Influenza Vaccination With Cardiovascular Risk: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 1 avr 2022;5(4):e228873.
34. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 mai 2015;2015(5):CD005050.
35. Loeb M, Roy A, Dokainish H, Dans A, Palileo-Villanueva LM, Karaye K, *et al.* Influenza vaccine to reduce adverse vascular events in patients with heart failure: a multinational randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health.* déc 2022;10(12):e1835-44.

Comité sur l'immunisation du Québec

MEMBRES ACTIFS

Julie Bestman-Smith

Centre hospitalier universitaire de Québec, Hôpital de l'Enfant Jésus

Nicholas Brousseau

Philippe De Wals

Rodica Gilca

Étienne Racine

Chantal Sauvageau

Direction des risques biologiques, Institut national de santé publique du Québec

Marilou Kiely

Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

Michaël Desjardins

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Jesse Papenburg

Hôpital de Montréal pour enfants, Centre universitaire de santé McGill

Caroline Quach-Thanh, Présidente

Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Louis Marois

Centre mère-enfant Soleil du CHU de Québec - Université Laval

MEMBRES DE LIAISON

Dominique Biron

Représentante de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

Ngoc Yen Giang Bui

Représentante du Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs

Hélène Gagné

Représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses

Alain Jutras

Représentant des directeurs de vaccination

Benoît Morin

Représentant de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires

Annie Payette

Stéphanie Dion

Représentantes de la Direction des opérations de santé publique, Santé Québec

Lina Perron

Représentante de la Direction de la vigie et des maladies infectieuses

Ministère de la Santé et des Services sociaux

Eveline Toth

Représentante de la Direction générale adjointe de la protection de la santé publique

Ministère de la Santé et des Services sociaux

MEMBRES D'OFFICE

Brigitte Paquette

Patricia Hudson

Direction des risques biologiques, Institut national de santé publique du Québec

Maude Paquette

Représentante du laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Place du vaccin recombinant dans le Programme d'immunisation contre l'influenza

AUTEURS ET AUTRICES

Comité sur l'immunisation du Québec
Rodica Gilca, médecin-conseil,
Charles-Antoine Guay, médecin-résident
Radhouene Doggui, conseiller scientifique spécialisé
Direction des risques biologiques

SOUS LA COORDINATION DE

Brigitte Paquette, cheffe d'unité scientifique
Direction des risques biologiques

COLLABORATION

Karl Forest-Bérard, conseiller scientifique
Secrétariat général, affaires publiques, communication et
transfert des connaissances

RÉVISION

Noémie Savard, médecin-conseil en santé publique et
médecine préventive
Direction des risques biologiques
Maryse Guay, médecin spécialiste en santé publique,
professeure titulaire retraitée
Département des sciences de la santé communautaire de
l'Université de Sherbrooke

Les réviseuses ont été conviées à apporter des
commentaires sur la version préfinale de ce document et
en conséquence, n'en ont pas révisé ni endossé le
contenu final.

Les auteur(-trice)s ainsi que les membres du comité
scientifique et les réviseuses ont dûment rempli leurs
déclarations d'intérêts et aucune situation à risque de
conflits d'intérêts réels, apparents ou potentiels n'a été
relevée.

MISE EN PAGE

Sarah Mei Lapierre, agente administrative
Direction du développement des individus et
des communautés

Marie-France Richard, agente administrative
Direction des risques biologiques

*Ce document est disponible intégralement en format
électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé
publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont
autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur.
Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du
gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de
propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut
être obtenue en écrivant un courriel à :
droits.dauteur.inspq@inspq.qc.ca.*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à
condition d'en mentionner la source.*

Dépôt légal – 2^e trimestre 2025
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-555-01376-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2025)

N^o de publication : 3679