

Université de Montréal

**Impact du sexe sur l'immunogénicité, l'efficacité et
l'innocuité du vaccin contre la grippe saisonnière
Revue Systématique**

par Fazia Tadount

Département de microbiologie, infectiologie et immunologie
Faculté de Médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de maîtrise en sciences (M.Sc.)
en microbiologie et immunologie
option générale

Juillet, 2019

© Fazia Tadount, 2019

Université de Montréal

Ce mémoire intitulé :

**Impact du sexe sur l'immunogénicité, l'efficacité et
l'innocuité du vaccin contre la grippe saisonnière
Revue Systématique**

présenté par Fazia Tadount

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dre Carolina Alfieri

Président-rapporteur

Dre Caroline Quach

Directrice de recherche

Dre Valérie Martel-Laferrrière

Membre du Jury

Résumé

Bien qu'elle soit évitable par la vaccination, la grippe saisonnière est responsable annuellement de taux de morbidité et de mortalité élevés. Plusieurs études ont démontré que les facteurs sexuels (gènes et hormones) affectent la susceptibilité des individus aux maladies infectieuses et leur réponse aux vaccins.

Toutefois, le sexe est souvent considéré comme une variable de confusion dans les études épidémiologiques, les résultats sont ainsi ajustés pour cette variable, ce qui rend la comparaison entre les deux sexes impossible.

Le but de mon mémoire est de synthétiser les preuves existantes sur les différences liées au sexe dans la réponse au vaccin antigrippal. Ceci permettrait d'orienter les recommandations vaccinales qui tiendraient compte du sexe.

Par conséquent, nous avons procédé à une revue systématique de la littérature afin d'analyser les données disponibles concernant les différences liées au sexe dans l'immunogénicité, l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle et l'innocuité du vaccin contre la grippe saisonnière.

Les résultats n'indiquent aucune différence dans l'immunogénicité et l'efficacité réelle du vaccin antigrippal saisonnier entre les sexes. Tandis que les taux de manifestations cliniques inhabituelles (MCI) étaient plus élevés chez les femmes.

Enfin, il est nécessaire de disposer de données probantes afin de mieux comprendre les différences liées au sexe dans la réponse au vaccin antigrippal.

Mots-clés : Grippe, Influenza, Vaccins, Sexe, Genre, Immunogénicité, Efficacité, Innocuité.

Abstract

Every year, seasonal influenza is an important cause of morbidity and mortality, despite being vaccine-preventable. Several studies have demonstrated that sex factors (genes and hormones) impact individuals' susceptibility and response to infectious diseases and vaccines. However, most studies do not explicitly assess sex differences in vaccine response despite collecting this data, but rather adjust for sex.

The purpose of my dissertation is to synthesize the current evidence on sex differences in response to seasonal influenza vaccine in an attempt to guide sex-specific recommendations in influenza vaccines administration. Therefore, we conducted a systematic review to analyze available evidence on sex differences in immunogenicity, efficacy, effectiveness and/or safety of the seasonal influenza vaccine.

Available data show no sex differences in the immunogenicity and effectiveness of seasonal influenza vaccine, while higher rates of adverse events following immunization (AEFIs) seem to occur in females. However, evidence of higher quality is needed to better understand sex differences in response to influenza vaccine.

Keywords: Influenza, Flu, Vaccines, Sex differences, Gender differences, Immunogenicity, Effectiveness, Efficacy, Safety.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	v
Liste des figures.....	vi
Liste des abréviations.....	vii
Remerciements.....	ix
Chapitre I : Introduction.....	1
1. La grippe.....	1
1.1 Le virus de la grippe.....	2
1.2 Cycle de réplication.....	4
1.3 Réponse immunitaire.....	5
1.4 Épidémiologie.....	6
2. La vaccination.....	7
2.1 Le vaccin antigrippal.....	8
2.2 Évaluation clinique de vaccin antigrippal.....	9
2.2.1 Immunogénicité.....	9
2.2.2 Innocuité.....	10
2.2.3 Efficacité.....	12
3. Dimorphisme sexuel dans la réponse immunitaire.....	14
3.1 Nomenclature du sexe et du genre.....	14
3.2 Impact du sexe sur la réponse immunitaire.....	14
3.2.1 Facteurs affectant la réponse immunitaire.....	15
3.2.1.1 Les hormones stéroïdiennes.....	15
3.2.1.2 Facteurs génétiques.....	16
3.2.2 Réponse immunitaire et susceptibilité aux infections virales.....	18
3.3 Réponse aux vaccins.....	20
4. Rationnelle.....	22
Chapitre II: Article.....	24

Chapitre III: Discussion, Conclusion, Impact et Perspectives	58
3.1 Discussion	58
3.2 Conclusion	60
3.3 Impact et perspectives.....	60
Bibliographie.....	62
Annexe I – Stratégie de recherche	I
PubMed.....	I
Embase.....	I
Web of Science	III
CINAHL	IV
ClinicalTrials.gov.....	IV
Annexe II	V
II.1 Immunogenicity Findings (Geometric mean titres and geometric mean fold rise).....	V
II.2 Safety Findings (comparing females vs. males).....	VII
II.3 Risk of Bias	X

Liste des tableaux

Table I. Key Characteristics of Studies included in the Systematic Review	34
Table II. Summary of Findings and Quality Assessment	37
Table III. Evaluation of the quality and the strength of recommendation of the clinical outcome using the GRADE approach.....	45
Table IV. Immunogenicity Findings (Geometric mean titres and geometric mean fold rise)...	V
Table V. Safety findings (comparing females vs. males).....	VII

Liste des figures

Figure 1. Structure du virion d'influenza A.....	3
Figure 2. Cycle de réplication du virus d'influenza	5
Figure 3. Évolution du dimorphisme sexuel dans la réponse immunitaire avec l'âge.	19
Figure 4. Dimorphisme sexuel dans la réponse immunitaire innée et adaptative suite à la vaccination	21
Figure 5. Study selection flowchart	31
Figure 6. Sex stratified vaccine efficacy (A) and effectiveness (B) against laboratory-confirmed influenza infections in adults.	41
Figure 7. Summary of reported sex differences in the occurrence of adverse events following seasonal influenza vaccine	43
Figure 8. Overall results of the risk of bias assessment. A: Risk of bias assessment for observational studies; B: Risk of bias assessment for randomized studies.	X

Liste des abréviations

AEFI : « adverse event following immunization »

AR : « Androgen Receptor »

ARN : acide ribonucléique

ARNm : acide ribonucléique messenger

CCNI : Comité consultatif national de l'immunisation

CD : « Cluster of Differentiation »

E1 : estrone

E2 : estradiol

E3 : estriol

ECR : essais cliniques randomisés

ER : « Estrogen Receptor »

EV : efficacité vaccinale

FOXP3 : « Forkhead Box P3 »

H. influenzae : *Haemophilus influenzae*

HA : hémagglutinine

ID : intradermique

IFN : interféron

Ig : immunoglobulines

IgA : immunoglobuline A

IH : inhibiteurs de l'hémagglutination

IL : interleukine

IM : intramusculaire

IRSC : Instituts de Recherche en Santé du Canada

M : matrice

MCI : manifestation clinique inhabituelle

NA : neuraminidase

NF : « Nuclear Factor »

NK : Cellules « Natural Killer »

NO : monoxyde d'azote

NP : nucléoprotéine

NS : non structurale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : « Polymerase Acidic protein »

PB : « Polymerase Basic protein »

PRR : « Pattern Recognition Receptors »

RT-PCR : « Reverse transcription polymerase chain reaction »

SC : sous-cutanée

SGB : syndrome de Guillain-Barré

SOR : syndrome oculo-respiratoire

Th : T « helper » auxiliaire

TLR : « Toll-Like Receptor »

TMG : titres moyens géométriques

TNF : « Tumor Necrosis Factor »

VII : vaccin inactivé contre l'influenza

vRNP : « Viral Ribonucleoprotein »

VVAI : vaccin vivant atténué contre l'influenza

Remerciements

En préambule de ce mémoire, je tiens à exprimer ma plus grande gratitude à Dieu pour m'avoir guidée, donnée force, courage et réconfort dans tous les moments de doute, d'incertitude et de solitude que j'ai pu traverser, loin de ma famille.

Je tiens aussi à remercier ma directrice de recherche Dre Quach Caroline, qui a cru en moi avant même de me rencontrer. Caroline, je ne pourrai jamais exprimer ma gratitude en quelques mots. Merci pour ta compréhension, ton indulgence, ta générosité... Tu es une vraie source d'inspiration!

À Pamela, merci pour ta collaboration dans mon projet de maîtrise. Tu es très inspirante par ta persévérance et ton travail acharné. J'ai beaucoup appris en travaillant avec toi. Je te souhaite le meilleur!

À toutes les « *super women* » de mon laboratoire. Ce fut un plaisir de travailler avec vous. Merci pour ces magnifiques moments passés ensemble !

À mon père, mon modèle et mon pilier dans cette vie. Un papa en or, qui a toujours les bons mots quand rien ne va. À maman, ma confidente, ma meilleure amie. À ma sœur Ranya. À mon mari Raïd, mon meilleur !

À toutes mes amies et proches qui se reconnaîtront entre ces lignes.

D'avoir tout laissé derrière moi pour cette aventure à l'autre bout du monde, je n'y serai jamais arrivée sans toutes ces merveilleuses personnes, ici ou ailleurs, merci encore pour tout!

Chapitre I : Introduction

1. La grippe

La grippe est une infection respiratoire aiguë, contagieuse se présentant avec fièvre, maux de tête, toux, mal de gorge, congestion nasale, éternuements et douleurs musculaires (1). Les personnes à risque, telles que les personnes âgées de 65 ans et plus, les femmes enceintes, les jeunes enfants, les personnes asthmatiques ou souffrant de maladies chroniques ainsi que les patients immunodéprimés peuvent éprouver des complications plus sévères à la suite d'une grippe, menant à l'hospitalisation ou même, à un décès (2).

Isolé pour la première fois en 1892 (3), le virus de la grippe 'influenza' fait partie de la famille des *Orthomyxoviridae*. Cette famille regroupe six genres : *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B*, *Influenzavirus C*, *Thogotovirus*, *Isavirus* et *Quarantivirus*. Plusieurs mammifères et certaines espèces de volailles sont cibles de ce virus. Le virus de l'influenza A peut infecter l'humain, le porc et les volailles, tandis que l'influenza B n'infecte que les humains. En dépit de sa capacité à infecter l'humain et le porc, le virus de l'influenza C cause rarement une maladie grave (1, 4).

Influenzavirus A et *B* sont les virus responsables de la grippe chez l'humain. Ils peuvent causer des épidémies locales, ou plus rarement des pandémies. L'étendue et l'impact de ces dernières, quoi qu'exceptionnelles, sont importants (5).

1.1 Le virus de la grippe

Les virus de l'influenza sont des virus enveloppés, dotés d'un ARN monocaténaire de polarité négative. Les trois types antigéniques (A, B et C) sont caractérisés par un génome segmenté. On dénombre huit segments d'ARN pour influenza A et B, et sept pour influenza C.

Influenza A est le type prédominant durant les saisons grippales. Avec un plus large spectre d'hôtes, il est aussi le plus virulent et peut causer des pandémies. Onze protéines virales sont exprimées par ce virus: deux antigènes de surface dont l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA), des protéines de matrice (M1 et M2), une nucléoprotéine (NP), deux protéines non structurales (NS1 et NS2) et quatre protéines polymérasés : PA, PB1, PB1-F2 et PB2. Sa membrane lipidique est dérivée de la cellule de son hôte (1, 6) (Figure 1). Les antigènes de surface HA et NA sont caractérisés par une grande variabilité génétique (7). De ce fait, il existe plusieurs souches d'influenza A. On dénombre 16 sérotypes de HA (H1-H16) et neuf NA (N1-N9) (8).

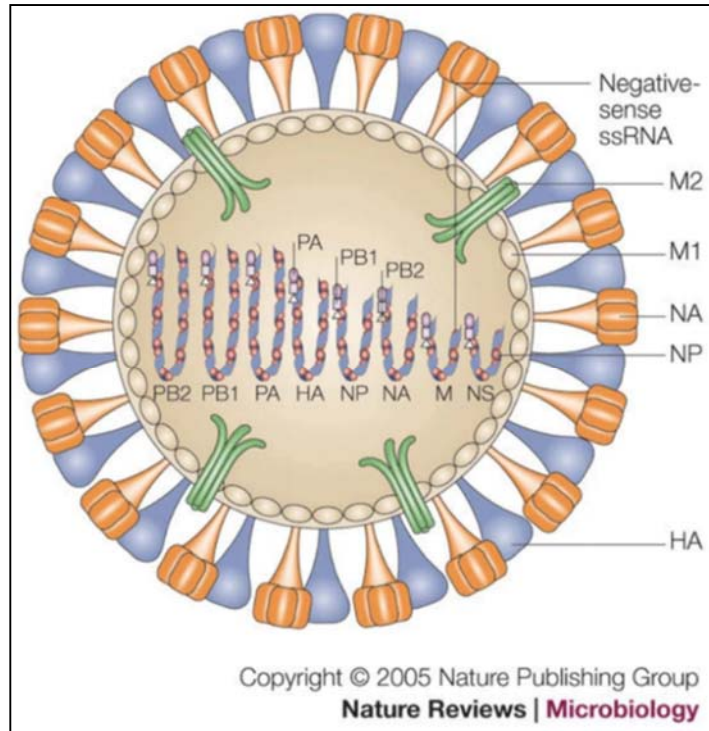


Figure 1. Structure du virion d'influenza A

(Reprinted and translated from Taisuke Horimoto et al, 2005 with permission from the *Nature reviews microbiology*)

L'enveloppe virale dérivée de la membrane plasmique de l'hôte, contient deux glycoprotéines de surface, HA et NA, ainsi qu'un canal ionique (M2). Un segment de l'ARN viral associé à une NP et trois polymérase protéiques (PA, PB and PB2) forment le complexe ribonucléoprotéique. La protéine M1 est attachée à l'enveloppe virale et au complexe ribonucléoprotéique. Des protéines NS sont aussi présentes.

1.2 Cycle de réplication

Le virus de l'influenza infecte les cellules épithéliales des voies respiratoires supérieures et inférieures. Il s'attache aux cellules de son hôte grâce à l'HA qui reconnaît les acides sialiques présents sur leur surface (1, 9). L'HA peut aussi s'attacher aux récepteurs des érythrocytes, causant ainsi le phénomène d'hémagglutination. Cette particularité est utilisée pour la détection et la quantification *in vitro* d'influenza (10). Après son attachement, le virus est endocyté et des complexes viraux nucléoprotéiques (vRNP) sont libérés dans le cytoplasme. La protéine NP, présente sur la surface des ARN viraux permet la migration des vRNP vers le noyau de la cellule où les ARNm viraux sont synthétisés grâce aux ARN polymérase-ARN dépendantes (PB1, PB2 et PA). Les ARNm sont traduits au niveau du cytoplasme et les protéines virales nouvellement synthétisées (NP, NS2, M1, PA, PB1 et PB2) sont transportées vers le noyau. M1 et NS2 agissent dans les dernières étapes du cycle infectieux en facilitant l'exportation des nouveaux complexes vRNPs. Le complexe PB1-F2 s'associe à la mitochondrie et les protéines de l'enveloppe HA, NA et M2 sont exportées vers la membrane de la cellule hôte où aura lieu l'assemblage et le bourgeonnement des nouveaux virions. Enfin, la NA clive l'acide sialique et les virions libérés iront infecter d'autres cellules (1, 9) (Figure 2).

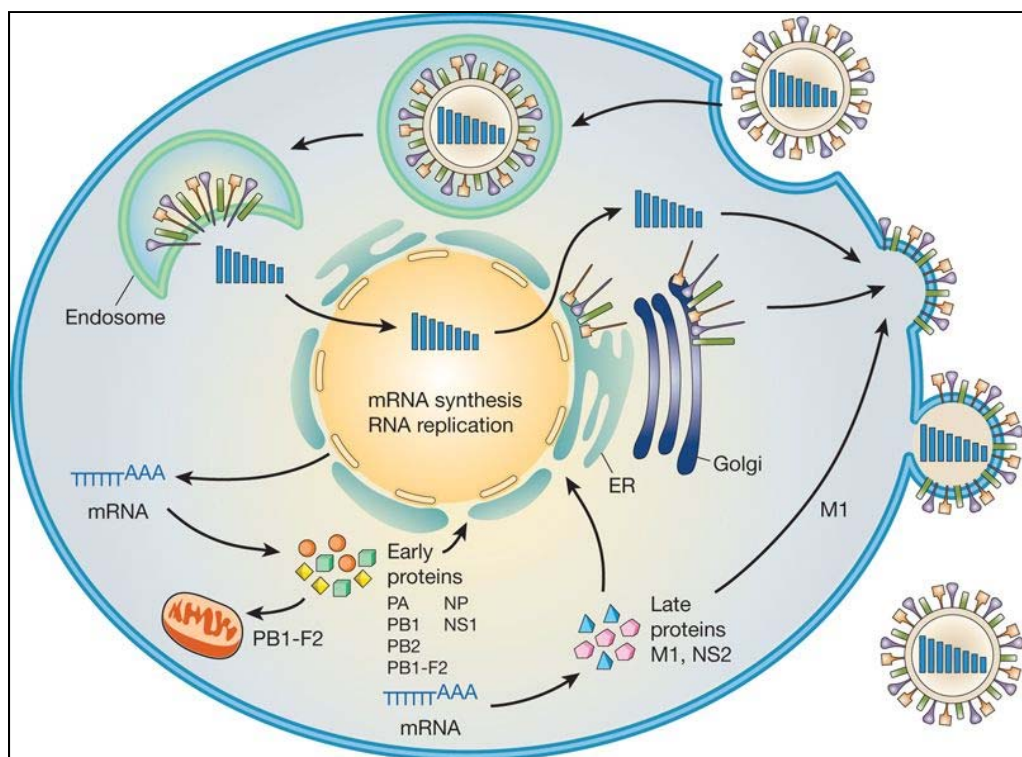


Figure 2. Cycle de répliation du virus d'influenza

(Reprinted from Gabriele Neumann et al, 2009 with permission from the *Nature reviews*)

1.3 Réponse immunitaire

Le virus de la grippe induit une réponse immunitaire muqueuse et systémique. La réponse humorale est caractérisée par la production d'anticorps dirigés contre les antigènes HA et NA au niveau du site de l'infection. Ces anticorps sont majoritairement de la classe des IgA. Ils permettent la neutralisation du virus, et leurs taux sériques sont des corrélats de la protection contre l'infection. La réponse cellulaire, médiée par les cellules lymphocytaires T CD8+ cytotoxiques et CD4+ auxiliaires, permet l'élimination des cellules infectées (1).

La réponse pro-inflammatoire est médiée par les cellules épithéliales qui produisent l'interleukine 6 (IL-6) et l'interféron alpha (IFN- α), entre autres. La sécrétion de ces cytokines par les cellules infectées atteint son pic le deuxième jour suivant l'infection, ce pic corrèle avec l'exacerbation des symptômes grippaux, tels que la fièvre et la toux (11).

1.4 Épidémiologie

Avec près de 650 000 décès et 5 millions de cas de maladies graves enregistrés annuellement à l'échelle mondiale, la grippe saisonnière constitue un réel fardeau de santé publique (12).

Le virus de l'influenza est facilement transmissible. Il se propage par contact direct ou indirect avec une personne infectée, ou suite à l'inhalation des gouttelettes ou des aérosols générés par la toux et les éternuements. Les symptômes de la grippe n'apparaissent qu'environ deux jours après l'infection, et peuvent persister jusqu'à deux semaines. Les personnes infectées sont généralement considérées comme contagieuses le jour précédant l'apparition des symptômes et pendant sept à dix jours (13).

Depuis 1977, les virus d'influenza A(H1N1), A(H3N2) et les deux lignées B/Yamagata et B/Victoria cocirculent au niveau mondial chaque année, et sont responsables de la grippe saisonnière (14). Dans l'hémisphère nord, ces virus circulent habituellement de la fin de l'automne jusqu'au début du printemps, avec un pic d'activité en hiver (15).

En réponse à la pression de sélection exercée par le système immunitaire, le virus subit des mutations ponctuelles continues au niveau de ses antigènes de surface (HA et NA), ce qui est le processus de la dérive antigénique (*antigenic drift*). Ainsi, les anticorps

produits contre une infection antérieure ou en réponse à la vaccination ne reconnaissent pas le virus et ce dernier échappe au système immunitaire. C'est ce qui cause des épidémies saisonnières de grippe (1, 13, 14).

Plus rares, les pandémies de grippe ont lieu lorsqu'une nouvelle souche d'influenza A apparaît après un réassortiment génique (*antigenic shift*) entre plusieurs génotypes viraux (humains et/ou animaux). Il s'agit de mutations brutales et même, de remplacements complets des gènes codants pour les antigènes HA et/ou NA. Les populations n'ont généralement aucune immunité contre ce nouveau génotype. Ceci se traduit par des éclosions à l'échelle de la planète (pandémie) avec des taux de morbidité et de mortalité élevés (1, 13). Cinq pandémies ont été recensées : la pandémie de 1889, 1918 (*la grippe espagnole*), 1957, 1968 et la plus récente en 2009 (16-20). À date, le moyen le plus efficace pour prévenir la grippe est la vaccination (12).

2. La vaccination

Le premier vaccin a été introduit en 1798, par le scientifique anglais Edward Jenner afin de prévenir la variole qui est maintenant éradiquée. Depuis, plusieurs vaccins ont été développés, dont le vaccin contre le *Neisseria meningitidis*, le *Streptococcus pneumoniae*, la rougeole, la rubéole, les oreillons, la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'*H. influenzae* de type b, la poliomyélite et la varicelle, entre autres (20-22). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'entre 2010 et 2015, plus de 10 millions de décès ont été évités par la vaccination (20, 23).

La vaccination est la meilleure approche de lutte contre les maladies infectieuses. Son principe repose sur l'induction d'une immunité active, humorale et cellulaire, afin

d'assurer une réponse rapide et efficace lors d'une possible exposition au microorganisme pathogène (24). Lorsque les taux de vaccination sont assez élevés, la propagation de l'agent infectieux diminue dans la population – une couverture vaccinale de 95% est nécessaire à l'élimination de la rougeole (25). Les vaccins confèrent donc une immunité collective, ou protection indirecte, d'où l'importance de maintenir une bonne adhérence aux vaccins (26, 27).

2.1 Le vaccin antigrippal

Approuvé pour la première fois aux États-Unis en 1945, le vaccin antigrippal est à date le meilleur moyen pour prévenir la grippe saisonnière (20). Il existe deux types de vaccins antigrippaux : les vaccins inactivés (VII) et les vaccins vivants atténués (VVAI).

Le VII peut être entier (le plus immunogène), à virions fragmentés ou sous-unitaire. Il est dit trivalent s'il confère une protection contre 3 souches virales (2 souches A et 1 lignée B), ou quadrivalent s'il contient 4 souches (2 souches A et 2 lignées B). Le vaccin est administré par voie injectable intramusculaire (IM), intradermique (ID) ou sous-cutanée (SC) (28, 29).

Le VVAI est trivalent ou quadrivalent, il est administré par voie intranasale et est plus efficace chez le jeune enfant. La réponse induite par ce vaccin ressemble à celle qui a lieu lors de l'infection naturelle. En effet, l'administration du VVAI stimule l'immunité muqueuse et systémique (28-30).

La composition du vaccin antigrippal est mise à jour annuellement, compte tenu de l'évolution constante du virus (dérive antigénique). Il est donc nécessaire de se faire vacciner chaque année afin d'assurer une protection optimale contre les souches qui

circulent pendant la saison grippale. Cependant, pour que le vaccin soit efficace, il est important que les souches contenues dans ce dernier soient semblables à celles qui circulent dans la population (24, 28, 29).

L'OMS recommande la vaccination annuelle des travailleurs de la santé et des personnes à risque de complications suite à une grippe, telles que les femmes enceintes, les personnes âgées, les individus souffrant de maladies chroniques et enfants de 6 à 59 mois (31). Au Québec, l'administration du vaccin antigrippal est recommandée aux personnes âgées de 75 ans et plus, les personnes âgées de 6 mois à 74 ans souffrant de maladies ou de conditions chroniques, les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) sous traitement prolongé à l'acide acétylsalicylique, les femmes enceintes, les résidents de tout âge des centres d'hébergement et de soins de longue durée ainsi que des ressources intermédiaires, les voyageurs qui présentent l'une des conditions susmentionnées et qui se rendront dans une région où les virus de l'influenza circulent, les travailleurs de la santé et les personnes vivant sous le même toit que des personnes faisant partie des groupes à risque élevé de complications et celles qui en prennent soin à leur domicile (32, 33).

2.2 Évaluation clinique de vaccin antigrippal

L'évaluation clinique des vaccins antigrippaux repose sur trois critères, son immunogénicité, innocuité et efficacité (potentielle et réelle).

2.2.1 Immunogénicité

La réponse immunitaire au vaccin antigrippal est spécifique à chacune des souches qu'il contient. Les titres d'anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination (IH) sont des

corrélats de la protection induite par le vaccin, compte tenu de leur capacité à inhiber la liaison du virus à ses récepteurs cellulaires et donc, à se répliquer (1, 34).

Le test de micro neutralisation permet aussi l'évaluation de l'immunogénicité induite par le vaccin antigrippal. Cependant, il est plus lent à effectuer et plus onéreux et donc moins utilisé (35).

Le test d'inhibition de l'hémagglutination repose sur l'interaction entre les érythrocytes, les anticorps IH et le virus de la grippe. L'hémagglutination a lieu lorsque le virus d'influenza se lie aux érythrocytes, qui s'agglutinent. Cette réaction est inhibée en présence d'anticorps IH (10).

L'immunogénicité des vaccins antigrippaux est habituellement évaluée lors des essais cliniques randomisés (ECR) de phase III, nécessaires à leur approbation (36). Elle est déterminée en comparant les titres d'IH avant la vaccination et 2 à 4 semaines suivant l'administration du vaccin. Des titres d'IH $\geq 1:40$ seraient associés à une réduction de 50% des cas de grippe (36-38).

Afin d'assurer une distribution statistique normale, les titres d'anticorps IH sont généralement transformés à l'échelle logarithmique. On parle alors de titres moyens géométriques (TMG).

2.2.2 Innocuité

L'innocuité d'un vaccin est évaluée avant sa commercialisation, au cours des ECR de phase III et sur une plus large échelle après sa mise sur le marché dans des études cliniques de phase IV (39).

Afin qu'il puisse être commercialisé, le vaccin antigrippal doit démontrer un profil sécuritaire optimal, d'autant plus qu'il est majoritairement administré à des adultes en bonne santé (36, 40). L'innocuité du vaccin antigrippal reste un facteur déterminant de son acceptabilité chez les différentes populations (41, 42).

Une manifestation clinique inhabituelle (MCI – adverse event following immunization/AEFI) correspond à un événement adverse qui suit l'administration d'un vaccin, mais qui n'est pas nécessairement causé par ce dernier. Une MCI peut être une manifestation défavorable ou non intentionnée, un résultat de laboratoire anormal, un symptôme ou une maladie (43). Une MCI mineure est généralement observée quelques heures après l'administration du vaccin et ne tarde pas à disparaître. Cependant, une MCI est jugée grave, ou sévère, si elle invalide le patient, engage son pronostic vital, mène à son hospitalisation ou la prolonge, cause une malformation congénitale ou entraîne un décès (43, 44). Les MCI mineures se traduisent par des réactions locales (limitées à une partie spécifique du corps), ou systémiques (affectent tout l'organisme) (44).

Les réactions locales habituellement associées au vaccin antigrippal sont : douleur, sensibilité, rougeur et chaleur au niveau du site d'injection. Le VVAI peut en plus causer une congestion ou un écoulement nasal, de la toux et un mal de gorge. Elles disparaissent habituellement au bout de deux jours après la vaccination.

Les MCI systémiques surviennent quant à elles dans les 12 à 48h suivant l'administration du vaccin. Les plus communes sont la fièvre, céphalées, malaises, myalgies et nausées (40, 44).

Le syndrome oculo-respiratoire (SOR) a été décrit pour la première fois au Canada en 2000 (45). Il serait associé à l'utilisation de certains types de vaccins antigrippaux. Il

s'agit d'une réaction systémique définie par l'occurrence d'au moins l'un des symptômes suivants : rougeur oculaire, toux, respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer, mal de gorge ou œdème facial. Ces manifestations surviennent dans les deux à 24 heures après l'administration du vaccin antigrippal et disparaissent dans les 48 heures suivant leur apparition (46).

Bien qu'elles soient rares, des MCI plus sévères peuvent avoir lieu après l'administration du vaccin antigrippal. Le plus connu est le syndrome de Guillain-Barré (SGB), qui est une affection auto-immune neuroparalytique post-infectieuse. Un risque accru de SGB a été observé en 1976 aux États-Unis après une campagne de vaccination de masse contre une souche d'influenza A/H1N1 d'origine porcine. Le SGB apparaît dans les six semaines après l'immunisation (47).

2.2.3 Efficacité

Un vaccin n'est commercialisé qu'après avoir démontré une immunogénicité et innocuité satisfaisantes lors des ECR de phase III. L'efficacité vaccinale est aussi un critère décisif pour sa mise en marché (39).

L'efficacité vaccinale (EV) mesure la réduction du risque de la maladie chez les personnes vaccinées. Elle est initialement évaluée dans des conditions « optimales » au cours des essais cliniques. On parle alors d'efficacité potentielle (*efficacy*). Une fois le vaccin commercialisé, des études observationnelles sont nécessaires pour déterminer son EV « réelle » (*effectiveness*) (48).

L'EV du vaccin antigrippal est estimée pour des issues spécifiques (cas d'influenza confirmés par des tests de laboratoires – culture virale ou RT-PCR sont les tests les plus

fiables) ou des issues moins spécifiques – syndromiques, telles que le syndrome d'allure grippal. Les calculs d'EV basés sur des issues moins spécifiques ont tendance à sous-estimer l'EV, qui habituellement est plus élevée, quand seuls les cas de grippe confirmés sont considérés (48).

Des études de cohorte, cas-témoins et la méthode de dépistage (screening methods, une sous-catégorie d'une étude cas-témoins qui compare la proportion de vaccinés chez les cas et dans la population générale) permettent d'estimer l'EV réelle; cependant plusieurs biais peuvent affecter la validité interne dans ce type d'études (48).

Un devis cas-témoins – modifié, avec des témoins négatifs (*test-negative design* « *TND* ») a été introduit récemment pour la surveillance active de l'influenza. Il permet d'estimer l'efficacité réelle du vaccin antigrippal à réduire l'incidence des cas de grippe confirmés par une analyse de laboratoire. Son atout majeur est qu'il réduit le risque de biais dû à une erreur de classification de la maladie, qui résulte en une sous-estimation de l'EV. De plus, il minimise le risque de confusion entraîné par le biais de consultation, potentiellement différente chez les personnes vaccinées et non vaccinées (48, 49). En effet, la propension des patients qui reçoivent un traitement préventif à adopter des comportements plus sains est plus élevée (50).

Ainsi, la population à l'étude dans ce devis sont les patients ayant visité une institution médicale, pendant la saison grippale, pour des syndromes d'allure grippal. Les patients sont testés, et sont classés comme cas s'ils ont des résultats de laboratoire positifs pour influenza, ou témoins si leurs résultats de laboratoire sont négatifs (48, 49).

L'EV est calculée comme suit : $EV = 100\% * \left(\frac{O_{pos}}{O_{neg}}\right)$, où O_{pos} est la probabilité « odds » d'avoir été vacciné chez les cas, et O_{neg} est la probabilité d'avoir reçu le vaccin chez les témoins (48).

L'âge des participants, leur sexe et leur historique de vaccination sont entre autres, les principaux facteurs de confusion pour lesquels les estimations d'EV sont ajustées (48).

3. Dimorphisme sexuel dans la réponse immunitaire

3.1 Nomenclature du sexe et du genre

Le terme « sexe » définit les différences biologiques entre les individus de sexe féminin et ceux de sexe masculin; le sexe biologique est déterminé par les organes reproducteurs, l'organisation chromosomique et le taux d'hormones stéroïdiennes. D'autre part, le « genre » décrit les différences comportementales, identitaires et culturelles des femmes et des hommes (51).

3.2 Impact du sexe sur la réponse immunitaire

Les différences biologiques liées au sexe affectent la réponse immunitaire des femmes et des hommes. Par ailleurs leur susceptibilité à certaines maladies et leur réponse aux traitements peut différer. Par exemple, les femmes sont plus à risque de développer des maladies auto-immunes et inflammatoires, tandis que les hommes sont plus susceptibles aux infections virales et aux cancers (52). Les gènes et les hormones stéroïdiennes seraient les principaux médiateurs de ces différences. L'âge et les changements hormonaux qui y sont associés affecteraient aussi le système immunitaire (53).

3.2.1 Facteurs affectant la réponse immunitaire

3.2.1.1 Les hormones stéroïdiennes

L'estrogène et la progestérone chez les femmes, ainsi que la testostérone chez les hommes sont les principales hormones stéroïdiennes qui influencent l'activation des cellules du système immunitaire, chez les adultes (54, 55).

La testostérone androgène est synthétisée au niveau des gonades et des surrénales chez les deux sexes. Cependant, elle est majoritairement convertie en œstrogènes chez les femmes (56).

Les œstrogènes sont produits sous trois formes : estrone (E1), estradiol (E2) et estriol (E3). E2 est la forme prédominante d'œstrogènes chez les femmes. Il existe deux types de récepteurs des œstrogènes (ERs) : ER α et ER β . Ces deux récepteurs sont exprimés par les cellules souches hématopoïétiques (57), tandis que les cellules B, les lymphocytes T, les mastocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules *natural killers* (NK) expriment majoritairement le récepteur ER α (58).

La production accrue d'œstrogènes chez les femmes induit l'activation des ERs exprimés par les cellules immunitaires, ce qui se traduit par une immunité humorale et cellulaire plus élevée. L'expression de plusieurs cytokines pro-inflammatoires est aussi régulée via les ERs. En effet, à faible dose, E2 favorise l'activation de la voie Th1 et induit une augmentation de la production de l'IL-1, IL-6 et TNF- α qui sont des cytokines pro-inflammatoires. Cependant, il favorise l'activation de la voie Th2 et de la réponse humorale, et diminue la production de cytokines antiinflammatoires s'il est exprimé de façon soutenue ou à des taux élevés (59-64).

Les récepteurs de la progestérone sont exprimés au niveau des cellules T et NK ainsi que les cellules dendritiques et les cellules souches mésenchymateuses. La progestérone a une action antiinflammatoire. Elle module la réponse immunitaire innée et inhibe l'activation des cellules NK et la transcription du facteur NF- κ B. Elle est d'ailleurs surexprimée chez les femmes enceintes, ce qui inhibe l'activation de la voie Th1 qui peut causer le rejet du fœtus et active la Th2 (64-66).

La testostérone, produite à des concentrations plus élevées chez les hommes post-pubères, agit via ses récepteurs (ARs). Elle a une action immunosuppressive; en effet, la testostérone réduit l'activation des cellules NK ainsi que la synthèse de certains médiateurs pro-inflammatoires, tels que le monoxyde d'azote (NO) et le TNF- α au niveau des macrophages. D'autre part, les androgènes induisent la synthèse de l'IL-10, qui est une cytokine antiinflammatoire (64, 67-70).

Enfin, le vieillissement engendre une altération du système immunitaire – immunosénescence (71). Chez les femmes et les hommes âgées, le taux d'œstrogènes et de progestérone décroît. Bien que l'impact de ces changements hormonaux sur le dimorphisme sexuel dans la réponse immunitaire soit moins bien élucidé, une baisse dans le nombre des cellules lymphocytaires (essentiellement les cellules B et T CD4+) chez les femmes post-ménopausées a été rapportée (72).

3.2.1.2 Facteurs génétiques

Bien que les hormones stéroïdiennes aient un rôle majeur dans la régulation de la réponse immunitaire, des différences dans la réponse inflammatoire sont tout de même observées chez des jeunes filles et garçons – prépubères, dont le taux d'hormones

stéroïdiennes est encore peu élevé (73-75). Ceci suggère une implication du facteur génétique dans le dimorphisme sexuel dans la réponse immunitaire.

Le chromosome X code pour plusieurs gènes du système immunitaire, tels que les PRR (pattern recognition receptors) – récepteurs de l’immunité innée (ex. *Tlr7*) ainsi que certains facteurs de transcriptions (ex. *Foxp3*) et récepteurs aux cytokines (ex. *IL12rg* et *Il13ra2*) (64, 76).

Les gènes impliqués dans la réponse immunitaire peuvent être exprimés différemment entre les femelles et les mâles. Ces différences seraient expliquées par le phénomène d’inactivation du chromosome X. En effet, les mâles disposent d’une seule copie du chromosome X – d’origine maternelle, tandis que les femelles portent deux chromosomes X – paternel et maternel, ainsi elles disposent d’une copie de chaque gène. Toutefois, afin d’assurer un équilibre dans les gènes exprimés entre les deux sexes (et donc de protéines et molécules produites, entre autres), un mécanisme d’inactivation de l’un des chromosomes X a lieu chez les femelles. Cette inactivation est aléatoire : dans une cellule donnée, le chromosome X paternel peut être inactivé, tandis que dans une autre cellule, il est question d’inactivation du chromosome X maternel. Ce processus résulte en une mosaïque cellulaire chez les individus de sexe féminin. Concrètement, cette mosaïque cellulaire est un avantage biologique pour les femelles. En effet, si une mutation existe sur l’un des gènes portés par le chromosome X paternel, il y a moins de chance qu’elle le soit aussi sur le deuxième, ainsi seulement 50% des cellules exprimeront l’allèle muté, tandis que chez les mâles 100% des cellules exprimeront une telle mutation (77).

Enfin, environ 15% des gènes échappent à l’inactivation (78). Il a été démontré qu’au niveau des cellules lymphocytaires chez les femelles, le chromosome X est

prédisposé à une réactivation partielle, qui résulterait en une surexpression de certains gènes de l'immunité, tels que *Tlr7*. Une telle surexpression favorise la reconnaissance des antigènes viraux et induit une production accrue des médiateurs pro-inflammatoires, tels que l'IFN- α – dont l'action antivirale inhibe la réplication du virus (79) – comparativement à celle observée chez les mâles (77, 80, 81). Toutefois, cette réponse accrue peut être à double tranchant, car le récepteur TLR7 reconnaît aussi les antigènes du soi, et la production accrue d'IFN de type I (dont l'IFN- α) qui en résulte semble être impliquée dans le développement des maladies auto-immunes (82, 83) telles que le lupus érythémateux systémique, dont les femmes représentent plus de 85% des cas (84).

3.2.2 Réponse immunitaire et susceptibilité aux infections virales

Les PRRs – dont les TLRs, sont les principaux récepteurs de l'immunité innée et leur activation induit la maturation des cellules dendritiques. La réponse immunitaire antivirale repose sur l'induction des TLRs et la production d'IFN (85). Nous avons décrit ci-dessus, les mécanismes et facteurs qui induisent la surexpression des TLRs et qui engendrent une production accrue d'IFN et de cytokines pro-inflammatoires chez les individus de sexe féminin. Il a été aussi rapporté que le nombre ainsi que l'activité des cellules de l'immunité comme les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques est plus important chez les femmes. Ces cellules jouent un rôle clé dans l'initiation de la réponse adaptative. Cependant, l'activation des cellules NK est plus importante chez les hommes (52, 55, 64).

La réponse adaptative est elle aussi affectée par les facteurs sexuels. Chez les adultes, les populations des cellules lymphocytaires, notamment les cellules T CD4⁺ et B sont plus importantes chez les femmes, tandis que les hommes ont un nombre plus élevé

de cellules T CD8+. Lors d'une infection virale, l'activation de la voie Th1 (pro-inflammatoire) et Th2 (antiinflammatoire) est plus élevée chez les femmes (52, 55) (Figure 3).

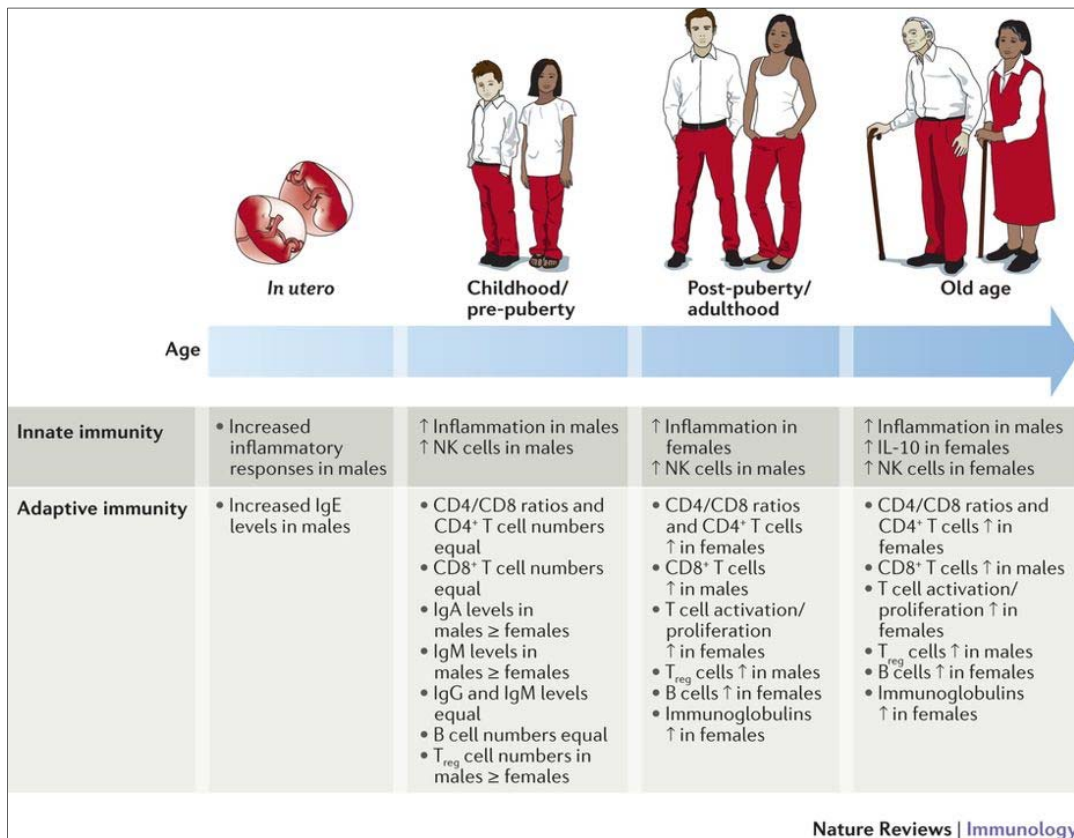


Figure 3. Évolution du dimorphisme sexuel dans la réponse immunitaire avec l'âge.

(Reprinted from Sabra L. Klein et al, 2016 with permission from the *Nature Reviews Immunology*)

Le dimorphisme sexuel dans la réponse immunitaire se traduirait par une diminution dans la susceptibilité des femmes aux infections virales, compte tenu de leur réponse immunitaire plus importante et plus efficace à éliminer le virus (86).

Bien que les mécanismes ne soient pas pleinement élucidés, la réponse aux infections d'influenza semble aussi être affectée par les facteurs sexuels. Les symptômes et les issues cliniques de la grippe saisonnière sont plus sévères chez les hommes. En effet, plusieurs études épidémiologiques ont rapporté des taux d'hospitalisation plus élevés chez les hommes (87). Cependant, l'inverse a été observé lors de la pandémie de 2009, où des taux d'hospitalisation plus élevés ont été rapportés chez les femmes (87-90).

3.3 Réponse aux vaccins

Le dimorphisme sexuel serait maintenu dans la réponse immunitaire induite par la vaccination. En effet, l'administration de vaccins engendre une activation plus importante des cellules dendritiques et des macrophages ainsi qu'une production plus élevée des cytokines pro-inflammatoires chez les femmes. Une expansion plus importante des cellules lymphocytaires est aussi observée (91) (Figure 4). Ces observations suggèrent que l'immunogénicité des vaccins serait plus élevée chez les femmes, ce qui engendrerait une meilleure efficacité vaccinale, mais d'autre part, l'inflammation accrue chez les femmes serait associée à une plus grande incidence de MCI (92).

De telles observations ont été rapportées suite à l'administration (chez les adultes) de certains vaccins, tels que : influenza, hépatite B, fièvre jaune et *Streptococcus pneumoniae*, entre autres. L'immunogénicité était plus importante et des taux de MCI plus élevés ont aussi été rapportés chez les femmes comparativement aux hommes (91, 93). Des

résultats similaires ont été observés après l’immunisation contre l’hépatite A et la rubéole aussi (64, 94).

Les données sur l’efficacité vaccinale par sexe sont rares. Toutefois, dans un modèle murin, la production d’anticorps plus élevée chez les femelles corrélait avec une meilleure protection contre une infection secondaire (95). Enfin, la proportion des MCI est souvent plus importante chez les femmes.

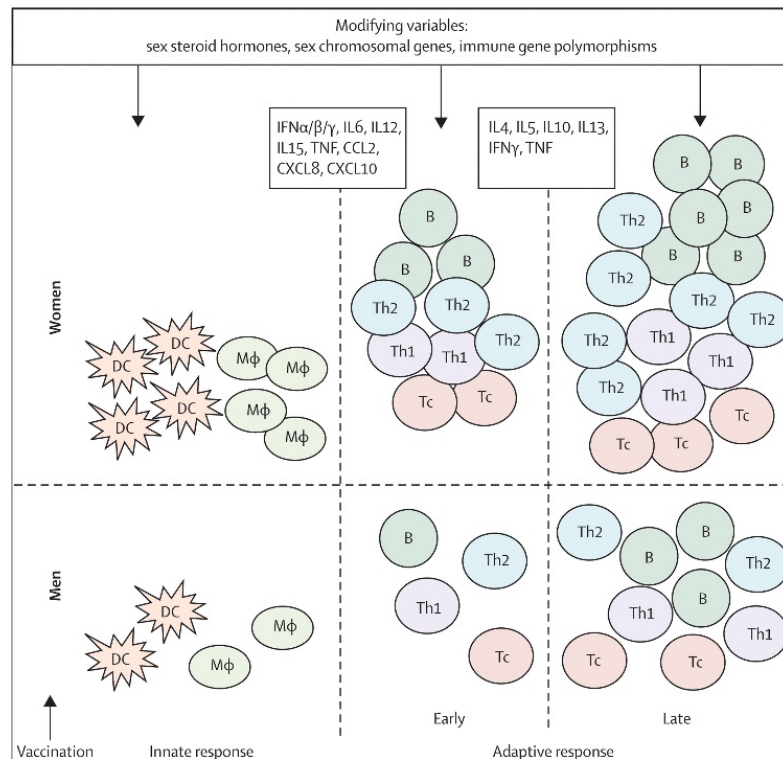


Figure 4. Dimorphisme sexuel dans la réponse immunitaire innée et adaptative suite à la vaccination.

(Reprinted from Sabra L. Klein et al, 2010 with permission from *The Lancet Infectious Diseases*)

4. Rationnelle

L'examen de la littérature nous a permis de mieux comprendre les mécanismes régulant les différences liées au sexe dans la réponse aux infections virales et aux vaccins. Il est suggéré que la réponse immunitaire, plus élevée chez les sujets de sexe féminin, se traduirait par une meilleure efficacité vaccinale et serait accompagnée d'une plus grande incidence de MCI, ce qui serait peut-être en lien avec une diminution de l'adhérence aux vaccins chez les femmes (41, 42).

Par ailleurs, l'Institut de la Santé des femmes et des hommes des Instituts de Recherche en santé du Canada (IRSC) s'est adressé au Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), à savoir si le sexe était pris en considération dans les recommandations vaccinales émises par le CCNI. À date, le sexe n'a jamais été considéré dans les recommandations vaccinales, ni au Canada, ni au niveau des autres organismes aviseurs au niveau mondial (96).

Afin d'orienter la mise en place de recommandations basées sur le sexe, il est important de synthétiser les données disponibles sur les différences liées au sexe dans la réponse aux vaccins.

Dans notre présent travail, nous nous concentrons sur la réponse aux vaccins antigrippaux, car :

- a. La vaccination contre la grippe est recommandée annuellement;
- b. Plusieurs études impliquant des modèles animaux, et des études *in vitro* ont démontré un dimorphisme sexuel dans l'immunogénicité, l'efficacité et l'innocuité du vaccin antigrippal;

- c. Les travailleurs de la santé sont majoritairement de sexe féminin. Or, une baisse de l'adhérence aux vaccins (qui pourrait être due à l'incidence élevée de MCI, entre autres) causerait un réel problème dans les institutions médicales, car en plus d'être plus à risque de contracter le virus d'influenza (qui est facilement transmissible), les travailleurs de la santé pourraient aussi participer à la propagation du virus.

Afin de mieux évaluer l'impact du sexe sur l'immunogénicité, l'efficacité et l'innocuité du vaccin contre la grippe saisonnière chez les adultes, nous avons procédé à une analyse systématique de la littérature.

Chapitre II: Article

Is there a Difference in the Immune Response, Efficacy, Effectiveness and Safety of Seasonal Influenza Vaccine in Males and Females? – A Systematic Review

Fazia Tadount, M.Sc. ^{1,2}, Pamela Doyon-Plourde, B.Sc. ^{1,2}, Caroline Quach, MD, M.Sc.,
FRCPC ^{1,2,3,4}

¹Department of Microbiology, Infectious Diseases, and Immunology, Faculty of Medicine,
University of Montreal

²Research Institute – CHU Sainte Justine

³Department of Pediatric Laboratory Medicine, CHU Sainte-Justine

⁴Infection Prevention & Control, CHU Sainte-Justine

Corresponding author:

Caroline Quach, MD MSc FRCPC FSHEA,

Professor, Dept. of Microbiology, Infectious Diseases & Immunology, University of
Montreal

Tel 514-345-4931, 7430/Fax 514-345-2358

Email: c.quach@umontreal.ca

Keyword: Influenza, Vaccines, Sex differences, Gender differences, Immunogenicity,
Effectiveness, Efficacy, Safety.

Word count: 3191

Abstract word count: 251

Abstract:

Every year, seasonal Influenza is an important cause of morbidity and mortality, despite being vaccine-preventable. Several studies have demonstrated that sex factors (genes and hormones) impact individuals' susceptibility and response to infectious diseases and vaccines. However, most studies do not explicitly assess sex differences in vaccine response despite collecting this data, but rather adjust for sex. Therefore, we conducted a systematic review to analyze immunogenicity, efficacy, effectiveness and/or safety of seasonal influenza vaccine data stratified by sex. We searched PubMed, EMBASE, CINAHL, Web of Science and clinicaltrials.gov for observational studies and phase III/IV trials from January 1990 to June 2018, published in English or French. Two reviewers independently screened all references, then proceeded to data extraction and quality assessment using the Cochrane tools (RoB and ROBINS-I) on included studies. Of the 5,745 citations retrieved, 45 studies were included in the SR. Overall, 17 studies assessed immunogenicity, 1 estimated efficacy, 6 measured effectiveness and 25 evaluated safety of seasonal influenza vaccine in females and males (four studies reported on two sex-stratified outcomes concomitantly). Available data show no sex differences in the immunogenicity and effectiveness of seasonal influenza vaccine, while higher rates of adverse events following immunization (AEFIs) seem to occur in females. Finally, there is a need to emphasize on the appropriate use of the terms sex and gender in biomedical research. No meta-analysis was conducted due to the heterogeneity of data and studies' low quality. Evidence of higher quality is needed to better understand sex differences in response to influenza vaccine.

Introduction:

Despite being vaccine-preventable, influenza still has an important burden of illness, causing substantial morbidity and mortality annually (1). Although data are rarely disaggregated by sex and age, several reports outlined higher hospitalization rates for influenza in males compared to females of different ages (2-5).

“Sex” refers to the biological difference between males and females, while the term “gender” is used in a social, cultural and behavioral context (6). Susceptibility to and severity of diverse infectious diseases is thought to be male-biased, mainly due to the biological differences between sexes (7-9). Sex factors (i.e. genes and hormones) influence both innate and adaptive immunity in the course of viral infections, with males having in general, a weaker immune response than females (8, 10-12). This sexual dimorphism has also been observed following immunization against several pathogens, and females tend to exhibit a stronger immune response accompanied by a higher incidence of adverse events (13).

Additionally, it has been demonstrated that adverse events following immunization (AEFIs) are barriers to influenza vaccine uptake in different population groups. Interestingly, female sex was associated with higher vaccine hesitancy (14).

Furthermore, sex is considered as a confounder in epidemiological studies, i.e. a covariate associated with both exposure and outcomes (15). Statistical adjustment is necessary to generate more accurate estimates; multivariate analysis as well as stratification are appropriate methods to control for confounding (15, 16). Multivariate models are mostly used, however, the former method provides an adjusted effect measure (EM) that would be the real estimate if the effect of sex was eliminated, while

stratification allows generation of an EM for each sex strata, and thus allows comparison between sexes (17).

It has been suggested that the hypothesized higher immunogenicity in females may logically be accompanied by an increase in the prevalence of AEFIs, which in turn, has been linked to vaccine hesitancy (14, 18). Moreover, an improved quantification of sex differences in influenza vaccine outcomes would enable more targeted use of the various vaccine formulations for different sub-groups in the population (19).

However, data are rarely stratified by sex (20), thus there is a knowledge gap in sex related vaccine outcomes. We therefore, conducted a systematic review to assess the consensus of the published literature on sex differences in immunogenicity, efficacy (reduction in disease incidence under optimal conditions), effectiveness (reduction in disease incidence in the “real world”) and safety to the seasonal influenza vaccine in adults.

Methods:

Protocol registration, search strategy and study selection

The protocol for this systematic review was registered on the National Institute for Health Research international prospective register of scientific reviews (PROSPERO - ID: CRD42018097380). Our search strategy was developed in collaboration with a research librarian. We searched five electronic databases: PubMed, EMBASE, CINAHL, Web of Science and ClinicalTrials.gov, using a combination of the following terms and their derivatives: “influenza” OR “seasonal influenza”; “vaccine” OR “immunization”; “immunogenicity” OR “efficacy” OR “effectiveness” OR “safety” OR “AEFI” OR

“SAE”; “sex factors” OR “gender factors”. The initial strategy was created on PubMed, then adapted for the other databases. The full search strategy is shown in Appendix I. Once retrieved and deduplicated, unique citations were screened at the title and/or abstract level, then selected ones were assessed for eligibility at the full-text level. The screening and selection processes were independently carried out by two reviewers (FT and PDP). We evaluated the inter-observer agreement between both reviewers at each level by computing a Kappa statistic.

Study eligibility

Eligible studies were phase III randomized-controlled trials (RCTs), observational and phase IV post-licensure studies published between January 1st, 1990 and June 1st, 2018 in English or French. We included studies for which data were stratified by sex (i.e. comparing females vs. males). Study populations consisted of adults ≥ 18 years old. If data were not stratified by age, at least 90% of the population had to be 18 years and over for the study to be eligible. We did not restrict on health status or setting. As we focused our research question on seasonal influenza vaccine, studies focusing on pandemic vaccines were excluded (i.e. H5N1, monovalent 2009 H1N1 pandemic vaccine as well as studies conducted during the 2009-2010 pandemic).

We included studies that evaluated influenza vaccine immunogenicity during the 2-4 weeks following immunization using the hemagglutination inhibition (HAI) or microneutralization (MN) assay. Vaccine efficacy or effectiveness (VE) were defined against RT-PCR or viral culture confirmed influenza infections. Adverse events following immunization (AEFIs) were recorded during the first month following vaccine administration. AEFIs were local reactions, systemic reactions or any AEFIs. Influenza

vaccine-related serious adverse events (SAEs) such as Guillain-Barré syndrome (GBS) were also reported (Appendix II.2). Finally, outcomes occurred during influenza season (yearly flu season as defined by surveillance data for each area).

Influenza vaccine immunogenicity was our primary outcome. Efficacy, effectiveness and safety were secondary outcomes.

Data Extraction

Data were independently extracted by FT and PDP on a form with the following items: study characteristics, population characteristics, season, type of influenza vaccine, type of outcome assessed and effect measures for each outcome, as follows: pre and post vaccination geometric mean titres (GMTs) and geometric mean fold rise (GMFR) for influenza vaccine immunogenicity. We log-transformed HAI titres to compute GMTs, when they were not initially provided in the study. We also computed GMFRs when both pre and post vaccinations GMTs were available. Odds ratio (OR), risk ratio (RR) and/or vaccine efficacy/effectiveness (VE) estimates were extracted. Finally, safety measures as reported in each study were collected (proportions, incidence rates, attack rates, RR and ORs comparing females to males).

In some studies, the authors only described observed sex differences for their outcomes of interest. Precise estimates were requested from the contact author of each study. After three follow-up emails, if data were not available or authors did not respond, we included qualitative findings only.

Quality Assessment

Once data were abstracted, both reviewers independently assessed the quality of each study using the Cochrane tools (RoB2.0 for randomized studies and ROBINS-I for non-randomized studies) (21, 22). We did not evaluate the risk of bias for qualitative outcomes.

Most of the included studies were not primarily designed to investigate sex differences in response to influenza vaccine, thus the estimated immunogenicity and VE were generally not adequately adjusted for other variables. This led us to evaluate the risk of bias (for non-randomized studies) with respect to the outcomes we collected, independently of those for which the study was designed. For example, studies reporting on sex-stratified GMTs without considering the effect of age (i.e. not adjusted or stratified by age group) were deemed at serious risk of bias. This judgment was driven by the several studies that demonstrated how sex hormones and their differential expression at several ages affect the immune system (23, 24).

Finally, we evaluated the quality of evidence and strength of recommendations for each clinical outcome using the GRADE tool (25).

Screening, data extraction and quality assessment were conducted using DistillerSR (Evidence Partners, Ottawa, Canada). Disagreements between reviewers were resolved by consensus. If a consensus could not be reached, a third reviewer (CQ) arbitrated.

Data Analysis

We performed a descriptive analysis of included studies. We summarized major studies characteristics and findings into tables. We created forest plots for VEs and stratified them by study design. Immunogenicity data were analyzed according to four subgroups: healthy young adults (18 to 49 years old), medically-stable adults (with wider age ranges), older adults and unhealthy cohorts (50 years and older).

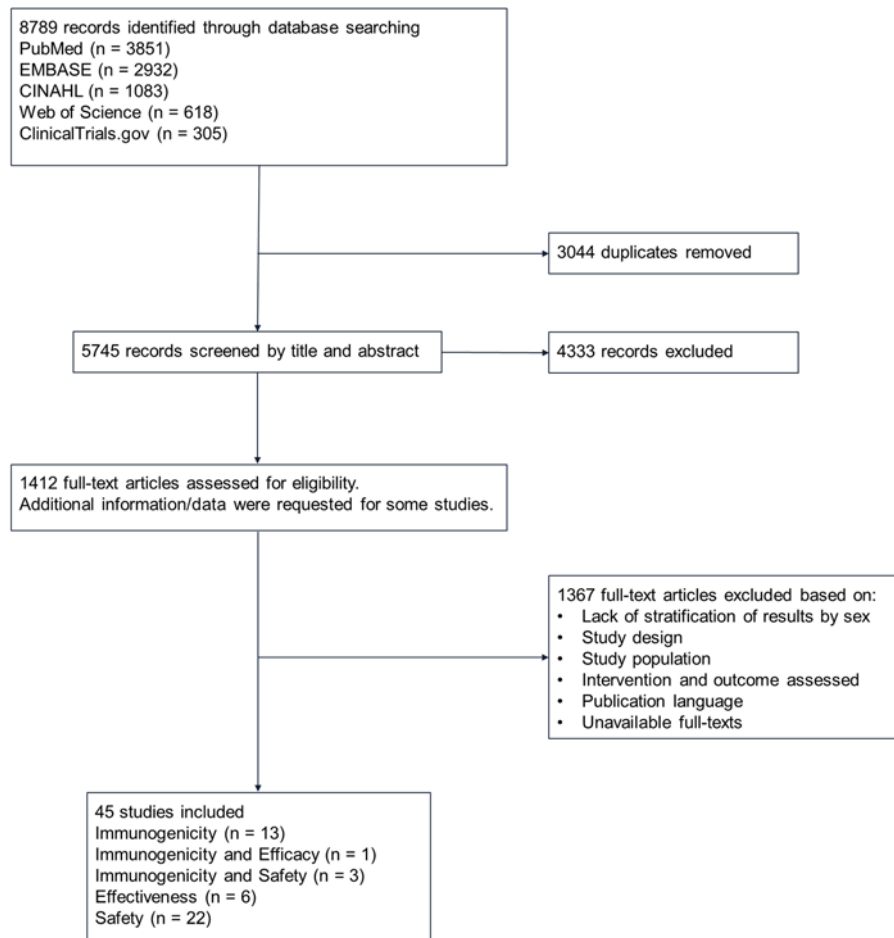


Figure 5. Study selection flowchart

Results:

We retrieved 8789 records from all searched databases. After deduplication, 5745 unique citations remained, and the screening revealed 45 eligible studies that were included in our systematic review (26-70). Overall, 17 studies assessed immunogenicity (27, 29, 30, 32, 37, 38, 40, 43, 44, 48, 49, 53, 56, 61, 65, 66, 70), 1 estimated efficacy (29), 6 measured effectiveness (28, 36, 39, 46, 47, 64) and 25 evaluated safety (26, 31, 33-35, 40-42, 45, 49-55, 57-60, 62, 63, 67-69) of seasonal influenza vaccine in females and males (four studies reported on two sex-stratified outcomes concomitantly (29, 40, 49, 53)) (Figure 1).

Study Characteristics:

Overall, 30 observational studies, 11 phase III RCTs and four phase IV randomized studies were included in our systematic review. They were carried out between the 1991-1992 and the 2016-2017 influenza seasons in North America (48.9%), Europe (31.1%), Asia (15.6%) and Australia (4.4%).

Identified populations were adults 18 years of age and older. Eighteen studies (40%) included medically stable adults of all ages, 17 (37.8%) were exclusively conducted on elderly populations, six (13.3%) comprised patients with underlying medical conditions, and finally four studies (8.9%) focused on predominantly healthy young adults ranging from 18 to 49 years of age (Table I).

Within-study risk of bias:

Overall, seven (15.6%) studies were deemed at low risk of bias, 17 (37.8%) at moderate and 17 (37.8%) at serious and critical risk of bias. Four studies were qualitative, and thus were not assessed for risk of bias (Table II).

In observational designs, seven studies were deemed at serious and critical risk of confounding bias, as estimates were crude or not fully adjusted for confounding variables. No information on adjustment was available for ten studies. Selection bias was strongly suspected in five studies, mainly safety studies where participants may be more inclined to return questionnaires if they experienced AEFIs compared to those who did not experience any. Finally, five studies were at risk of outcome measurement errors principally when recall bias was suspected in self-reported outcomes. Three randomized trials had unclear randomization and/or concealment processes and five were subject to outcome measurement errors (Appendix II.3).

Table I. Key Characteristics of Studies included in the Systematic Review

Study	Country	Design	Season	Vaccine	Participants	Age (in years) [Range]	Sample size (% males)	Outcomes Assessed [†]			
								Immunogenicity	Efficacy	Effectiveness	Safety
Barrett, et al. (27)	USA	Phase III RCT (TIV vs placebo)	2008-2009	TIV-IM	Healthy Young Adults	31 [18-49]	3623 (50.3%)	Day 0 Day 18-24			
Cook, et al. (53)	Australia	Phase III RCT (IM vs SC routes)	2004	TIV-IM TIV-SC	Elderly 65 of age and older, 55 and older with underlying medical condition	IM group: 72.9 ±8.9 SC group: 72.4 ±8.6	Immunogenicity set: IM: 344 (48.5%); SC: 349 (51%) Safety set: IM: 356 (48%); SC: 353 (50.4%)	Day 0 Day 28-31			AEFIs: 7 days
Dunkle, et al. (26)	USA	Phase III RCT (RIV4 vs IIV4)	2014-2015	RIV4 IIV4	Ambulatory medically-stable young adults	[18-50] RIV4 : 33.3, [18-50] IIV4 : 34 [18-49]	1330 (35.3%); RIV4: 998 (36%); IIV4: 332 (33.1%)				AEFIs: 0 – 28 days ; SAEs: 6 months
Falsey, et al. (30)	USA	Phase III RCT (HD vs SD)	2006-2007 2007-2008	TIV-IM (HD) TIV-IM (SD)	Medically stable elderly Predominantly with chronic conditions.	73 ±6	HD group: 2576 (48.7%); SD group: 1275 (45.3%)	Day 28			
Gorse, et al. (40)	USA	Phase III RCT (IIV4-ID vs licensed IIV3-ID1 vs investigational IIV3-ID2)	2012-2013	IIV4-ID IIV3-ID1 Lic. IIV3-ID2 Inv.	Healthy adults	[18-64] IIV4-ID: 41.6 ±13.2 IIV3-ID1: 41.2 ±13.5 IIV3-ID2: 41.9 ±13.3	Immunogenicity set: IIV4-ID: 1092 (38%); IIV3-ID1: 548 (38.7%); IIV3-ID2: 554 (39%) Safety set: IIV4-ID: 1672 (38.9%); IIV3-ID1: 837 (39.7%); IIV3-ID2: 846 (37.6%)	Day 0 Day 28			AEFIs: 28days SAEs: 6 months
Govaert, et al. (34)	Netherlands	Phase III RCT (TIV vs placebo)	1991-1992	TIV	Patients older than 60 from GPs practices. Heart condition: 13.5%; Lung condition: 11.3%; Diabetes mellitus: 2.3%	67 ±5.6 Median : 66	927 (45.3%)				AEFIs : 48h – 4 weeks
Govaert, et al. (70)	Netherlands	Phase III RCT (QIV vs placebo)	1991-1992	QIV	Older adults	67 ±6 Median: 66	Vaccinated in 1989 and 1990: 118 (39.8%) Not vaccinated in 1989 and 1990: 788 (46.3%)	Day 0 Day 21			
Jackson, et al. (58)	USA	Phase III RCT (standard or reduced TIV dosage by jet injector or IM)	1998-1999	TIV, Jet injector/IM	Healthy adult volunteers	Mean : 26.7 (95% CI 25.8-27.5)	294 (34%)				AEFIs : 7 days
Jackson, et al. (29)	USA	Phase III RCT (TIV vs placebo)	2005-2006 Good match 2006-2007 Good match	TIV-IM	Healthy young adults	32.7 ±9.19 [18-49]	Immunogenicity Set: 1298 (37.1%) Efficacy set: 3783 (38.7%)	Day 21	Vaccine matched, culture-confirmed influenza (VMCCI)		
Rivera, et al.(48)	Dominican Republic	Phase III RCT (Agrippal® vs Fluvirin®)	2007-2008	TIV-IM	Healthy young adults	Agrippal® : 31.2 ±8.8 Fluvirin® : 31.3 ±8.7	1507 (29.9%)	Day 1 Day 22			
Scheifele, et al. (57)	Canada	Phase III RCT (TIV vs placebo)	2001-2002	TIV	Healthy government and healthcare workers	Mean: 45.7 [30-59]	651 (35%)				ORS: 24h - 48h; AEFIs: 6 days
Ambrose and Wu (45)	USA	Randomized Phase IV (LAIV vs placebo)	1997-1998	LAIV	Predominantly healthy working adults	[18-64]	2831 (44.3%)				AEFIs: 7 days
Coleman, et al. (49)	Canada	Randomized Phase IV (Self vs nurse administered TIV)	2010-2011	TIV-ID	Medically stable adults	Mean: 36.6 Median: 34 [18-59]	[18-34 yo]: 115 (22.6%) [35-59 yo]: 113 (37.2%)	Day 0 Day 21			AEFIs: 0 - 6 days

Coleman, et al. (41)	Canada	Randomized Phase IV (Self vs nurse administered TIV)	2012-2013	TIV (IM/ID)	Hospital workers	Median : 42 [19-69]	808 (28.6%)				AEFIs : 7 days
Gauthey, et al. (62)	Switzerland	Randomized Phase IV (SC vs IM)	1991-1992	TIV-IM TIV-SC	Individuals over 60 years old, residing in long-term care facilities	84±8 [60 - 103]	1959 (22.2%)				AEFIs : 3 days
Boulianne, et al. (69)	Canada	Cohort	2000-2001	NA	"Public servants in the Quebec Region who had received the influenza vaccine in the workplace on 24, 26 and 31 October 2000, and individuals who had been immunized at CLSCs (local community service centres), doctor's offices or home-care centres between 27 October and 22 November." 17.5% with history of allergy	NA	1218 (NA)				ORS: 24h
Bragstad, et al. (46)	Denmark	TNCC	2012-2013	TIV	Elderly adults	≥ 65	1443 (53%)			RT-PCR confirmed Influenza	
Burwen, et al. (51)	USA	Cohort	2000-2001 2001-2002	TIV	People with a Medicare claim for influenza vaccination during September–December in 2000 or 2001	NA	22.2 Million (40%)				GBS: Weeks 0–6 and Weeks 9–14
D'Alessandro, et al.(54)	Italy	Cohort	1999-2000	TIV	Patients over 65 years old 34.2% had at least 1 comorbidity	74.5 ±6.8	16601 (44.2%)				AEFIs : 72h
De Serres, et al. (55)	Canada	Cohort	2001-2002	TIV	Healthcare workers in Quebec hospitals Predominantly healthy	Mean : 43	2070 (27.1%)				ORS : 24h
Emborg, et al. (64)	Denmark	TNCC	2015-2016 Mismatch (B)	TIV	Elderly patients from Danish Microbiology Database, swabbed for Influenza A or B at GPs or hospitals. Predominantly with comorbidities.	≥ 65	3831 (51.3%)			RT-PCR confirmed Influenza	
Fraund, et al. (61)	Germany	Cohort	1996-1997	TIV-IM	Stable cardiac transplant recipients and healthy controls 92.4% under IS treatment	Transplant Recipients: 53.6 ±10.4 Healthy controls: 50.7 ±15.19	Transplant Recipients: 79 (88.7%) Healthy controls: 109 (45%)	Day 0 Week 4 Week 8			
Gilca, et al. (39)	Canada	TNCC	2014-2015 Mismatch (A/H3N2)	TIV, MF-59	Elderly patients admitted to hospitals for respiratory symptoms. Predominantly with comorbidities.	81.5 [65 - 101]	314 (46.5%)			RT-PCR confirmed Influenza	
Hagihara, et al. (44)	Japan	Cohort	2010-2011	TIV-SC	Inflammatory Bowel Disease (IBD) patients 66% under immunosuppressive treatment	44.4 ±14.4	88 (58%)	Day 0 Day 21			
Hajiabdolbaghi, et al. (31)	Iran	Cohort	2006-2007	TIV	Healthy HCW adults 9.9% had allergy	35.9 ±8 [19-58] M: 37.4 ±7.8 F: 33.9 ±8	897 (57.1%)				AEFIs : 48h – 10 days
Hajiabdolbaghi, et al. (52)	Iran	Cohort	2006-2007	TIV-IM/SC	HIV-infected adults	36.9±7.9 [21-59] F: 37.6±7.7 M: 34.2±8.6	203 (89.7%)				AEFIs: 15 days
Hara, et al. (65)	Japan	Cohort	2010-2011	TIV, 2 doses	Subjects with severe motor and intellectual disability	41.7 (±10.4)	103 (54.4%)	Day 0 Day 21			
Honkanen, et al. (33)	Finland	Cohort	1992-1993	TIV	"Persons aged 65 years or older living in 29 administrative districts in Northern Finland who accepted the free vaccine"	73.6 ±6.7	4581 (39%)				AEFIs : 4 days
Kwong et al. (47)	Canada	TNCC	2010-2011	TIV	"Community-dwelling adults aged >65 years tested for influenza using a nucleic acid amplification test between 1 December 2010 and 30 April 2011 and admitted to an acute care hospital at the time of testing."	Test positive: 80.62 ±7.91 Test negative: 78.87 ±7.56	2230 (50.3%)			RT-PCR confirmed Influenza	
Lasky, et al. (59)	USA	Case-control	1992-1993 1993-1994	NA	"Patients discharged with code 357.0 (ICD-9) and with GBS onset between September 1, 1992, and February 28, 1993, or between September 1, 1993, and February 28, 1994"	Mean : 54 [18 to 90]					GBS : 6 weeks
Looker, et al. (43)	USA	Cohort	2010-2011	TIV	Predominantly Healthy adults previously exposed to Perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS)	51.3% were over 51 years old	411 (51.3%)	Day 0 Day 21 ±3			
McEvoy (68)	Australia	Cohort	2010	TIV	Healthcare workers.	Mean: 46 [15 - 83] ^b	2245 (20.9%)				AEFIs: 48h

					Predominantly healthy						
Moynihan, et al. (32)	USA	Cohort	2002-2003	TIV	Nursing home elderly residents	84±7.1	37 (27%)		Day 0 Day 21		
Nakaya, et al. (66)	USA	Cohort	2007-2011 ^a Consecutive seasons	TIV	Healthy Adults	2007-2008 (F: 27.4 ± 3.6 - M: 31±10.13) 2008-2009 (F: 33.1±8.1; M: 28.1 ± 3.01) 2010-2011 (F: 57±20.4; M: 59 ±18.03)	2007-2008: 9 (44.4%) 2008-2009: 28 (32.1%) 2010-2011: 58 (44.8%) 65% were ≥ 65 years		Day 0 Day 28		
Naz, et al. (50)	Turkey	Cohort	2006-2007	TIV-IM	Healthcare workers	Mean : 34.48 ±8.85 [18-63]	547 (45.9%)				AEFIs : 10 days
Olafsdottir, et al. (37)	Iceland	Cohort	2012-2013 2013-2014 2015-2016	TIV-IM	Predominantly Healthy Adults	2012-2013: 55 [20-103] 2013-2014: 50 [21-93] 2015-2016: 47 [21-70]	2012-2013: 565 (33.3%) 2013-2014: 711 (48.9%) 2015-2016: 576 (53.3%)		Day 0 Day 28 ±3		
Phengxay, et al. (42)	Laos	Cohort	2012	TIV	High risk individuals: pregnant women, persons aged >50 years, persons with chronic disease, and all healthcare personnel ^b 35% with underlying medical conditions (F: 74% - M: 26%)	47 [5-94]	2080 (26%)				AEFIs : 7 days
Rapezzi, et al. (56)	Italy	Cohort	1999-2000	TIV-IM	Patients with chronic lymphoproliferative disorders (CLPD) and multiple myeloma (MM) 41.67% of females and 58.33% of males under IS treatment	69 [34 – 78] (94.1% of females were older adults)	34 (50%)		Day 0 1 month		
Robb, et al. (63)	USA	Cohort	1992-1993	TIV	Annually vaccinated Air National Guard members	Mean age in the early 30- to 39 years old [18 - 59]	209 (87.6%)				AEFIs: 2 weeks
Spila-Alegiani, et al. (60)	Italy	Cohort	1996-1997	TIV	Individuals ≥ 65 years presenting at the local health unit for their first seasonal influenza vaccination 67% had chronic medical conditions	73 [65-101]	16637 (0.9 male to female ratio)				AEFIs : 72h
Strindhall, et al. (38)	Sweden	Cohort	2011-2012	TIV-IM	Elderly subjects who from an ongoing longitudinal study. They were selected to optimise the proportion of individuals with a CD4/CD8 ratio <1.	All were 69 years old	88 (50%)		Day 0 Day 30		
Talbot, et al. (28)	USA	TNCC	2006-2007 Good match 2007-2008 Poor match 2008-2009 Poor match	TIV	Elderly patients hospitalized with respiratory symptoms or nonlocalizing fever. Predominantly with underlying comorbidities	67 [58 - 78]	438 (47%)				RT-PCR confirmed Influenza
Trebbien, et al. (36)	Denmark	TNCC	2016-2017	TIV	Elderly patients from Danish Microbiology Database, swabbed for Influenza A or B at GPs or hospitals. Predominantly with comorbidities.	≥ 65	5514 (49.7%)				RT-PCR confirmed Influenza
van Balveren-Slingerland, et al. (67)	Netherlands	Cohort	2013-2014	NA	"Patients who were vaccinated (GPs) and had access to internet and were literate in Dutch" Predominantly healthy elderly	71.1% were over 60 years old	1384 (47.2%)				AEFIs: 5 - 15 and 30 days SAEs: 30 days
Zheng, et al. (35)	China	Cohort	2016-2017	TIV	Medically stable adults or clinically cured leprosy patients from leprosarium (leprosy group) and healthy controls	Leprosy group : 70.3±8.3 Control group : 72.7 ±5.1	Leprosy group: 37 (75.7%) Control group: 97 (42.3%)				AEFIs : 0 – 7 days SAEs : 28 days

[†] Only reporting sex-stratified outcomes.

^a The pandemic 2009-2010 season was excluded and data for the 2011-2012 season were not available.

^b Only 3/2245 people were under 18 years old

^c Less than 10% of the total population were pregnant women or under 18 years old

AEFIs: adverse events following immunization; F: Females; GBS: Guillain-Barré syndrome; GMFR: geometric mean fold rise; HD: high dose; HI: hemagglutination inhibition; ID: intradermal; IIV3: trivalent inactivated influenza vaccine; IIV4: quadrivalent inactivated influenza vaccine; IM: intramuscular; IS: immunosuppressive therapy; LAIV: live attenuated influenza vaccine; M: Males; MM: multiple myeloma; NA: not available; ORS: Oculo-respiratory syndrome; QIV: quadrivalent influenza vaccine; RCT: randomized-controlled trial; RIV4: quadrivalent recombinant influenza vaccine; RT-PCR: Reverse transcription polymerase chain reaction; SAEs: serious adverse events; SC: subcutaneous; SD: standard dose; TIV: trivalent inactivated vaccine

Table II. Summary of Findings and Quality Assessment

Study	Age (in years) [Range]	Outcomes Assessed*				Notes	Risk of Bias [‡]
		Immunogenicity	Efficacy	Effectiveness	Safety		
Barrett, et al. (27)	31 [18-49]	No significant sex differences					NA
Cook, et al. (53)	IM group: 72.9 ±8.9 SC group: 72.4 ±8.6	F>M for all strains, IM group only.			Local reactions (IM and SC): F>M Systemic reactions (IM and SC): F>M		Low
Dunkle, et al. (26)	[18-50] RIV4 : 33.3, [18-50] IIV4 : 34 [18-49]				Local reactions: F>M Systemic reactions: F>M		Low
Falsey, et al. (30)	73 ±6	F>M (HD and SD groups)					Low
Gorse, et al. (40)	[18-64] IIV4-ID: 41.6 ±13.2 IIV3-ID1: 41.2 ±13.5 IIV3-ID2: 41.9 ±13.3	No significant sex differences			Local reactions: F>M Systemic reactions: F>M (significant for pruritus, erythema, induration, myalgia, headache, and malaise)		Some Concerns
Govaert, et al. (34)	67 ±5.6 Median : 66				Any AEFIs: F>M		Some concerns
Govaert, et al. (70)	67 ±6 Median : 66	No significant sex differences					Some concerns
Jackson, et al. (58)	Mean : 26.7 (95% CI 25.8-27.5)				Moderate to severe tenderness: F>M Moderate to severe pain: F>M >1" redness and/or swelling: F>M		Some concerns
Jackson, et al. (29)	32.7 ±9.19 [18-49]	2005-2006 F<M (H1N1) 2006-2007 No significant sex differences	F: 19.4% (97.5% CI lower bound - 42.8%) M: 89.0% (97.5% CI lower bound 53.0%) F<M (p = 0.0123)	-	-	Average efficacy (2005-06 and 2006-07 seasons)	Low
Rivera, et al. (48)	Agrippal® : 31.2 ±8.8 Fluvirin® : 31.3 ±8.7	No significant sex differences					Low
Scheifele, et al. (57)	Mean: 45.7 [30-59]				Vaccine attributable-risk for ORS: F=M Any AEFIs 24h after vaccination: F>M (injection-site redness, swelling and pain, reduced arm mobility, headache, and fatigue.)		Low
Ambrose and Wu (45)	[18-64]				Systemic reactions: F>M		High
Coleman, et al. (49)	Mean: 36.6 Median: 34 [18-59]	No significant sex differences			Site injection pain: F>M		Low
Coleman, et al. (41)	Median : 42 [19-69]				Moderate to severe systemic reactions: F>M		Some concerns
Gauthey, et al. (62)	84±8 [60 - 103]				Local reactions: F>M Systemic reactions: F=M		Some concerns
Boulianne, et al. (69)	NA				Incidence of ORS in Quebec population: F>M		Serious
Bragstad, et al. (46)	≥ 65			F: 4,4 (-32,21 – 30,87) M: -25,77 (-76,2 – 10,23)		Crude VE estimates	Serious
Burwen, et al. (51)	NA				Incidence of definite, probable or possible GBS: M>F		Serious
D'Alessandro, et al. (54)	74.5 ±6.8				Any AEFIs: F=M		Moderate
De Serres, et al. (55)	Mean : 43				ORS attack rate: F=M		Serious
Emborg, et al. (64)	≥ 65			12,36 (-16,2 – 33,89) M: 25,04 (1,79 – 42,78)		Crude VE estimates	Serious
Fraund, et al. (61)	Transplant Recipients: 53.6 ±10.4 Healthy controls: 50.7 ±15.19	No significant sex differences					NA
Gilca, et al. (39)	81.5 [65 - 101]			F: -8,06 (-118,05 – 46,45) M: -24,4 (-130,81 – 32,95)		Crude mid-season VE estimates	Critical
Hagihara, et al. (44)	44.4 ±14.4	No significant sex differences					Serious
Hajjabdolbaghi, et al. (31)	35.9 ±8 [19-58] M: 37.4 ±7.8 F: 33.9 ±8				Local reactions: F>M Systemic reactions: F=M Any AEFIs: F>M		Moderate

Hajiabdolbaghi, et al. (52)	36.9±7.9 [21-59] F: 37.6±7.7 M: 34.2±8.6		Any AEFIs : F=M	NA
Hara, et al. (65)	41.7 (±10.4)	F>M (p=0.04)		Moderate
Honkanen, et al. (33)	73.6 ±6.7		Local reactions: F>M Fever: F=M	Moderate
Kwong, et al. (47)	Test positive: 80.62 ±7.91 Test negative: 78.87 ±7.56		F: 44% (25% - 58%) M : 43% (22% - 58%)	Adjusted VE estimates ^a Moderate
Lasky, et al. (59)	Mean : 54 [18 to 90]		Risk for GBS: F=M	Moderate
Looker, et al. (43)	51.3% were over 51 years old	B strain: M>F		Serious
McEvoy (68)	Mean: 46 [15 - 83] (Only 3/2245 people were under 18 years old)		Any AEFIs: F>M Local reactions: F>M Systemic reactions: F=M	Serious
Moynihan, et al. (32)	84±7.1	No significant sex differences		NA
Nakaya, Hagan (66)	2007-2008 (F: 27.4 ± 3.6 - M: 31±10.13) 2008-2009 (F: 33.1±8.1; M: 28.1 ± 3.01) 2010-2011 (F: 57±20.4; M: 59 ±18.03)	No significant sex differences		Moderate
Naz, et al. (50)	Mean : 34.48 ±8.85 [18-63]		Any AEFIs: F=M	Serious
Olafsdottir, et al. (37)	2012-2013: 55 [20-103] 2013-2014: 50 [21-93] 2015-2016: 47 [21-70]	No significant sex differences		Serious
Phengxay, et al. (42)	47 [5-94]		Any AEFIs: F>M	Serious
Rapezzi, et al. (56)	69 [34 – 78] (94.1% of females were older adults)	No significant sex differences		Moderate
Robb, et al. (63)	Mean age was in the early 30- to 39 years old [18 - 59]		Any symptom : F=M	Serious
Spila-Alegiani, et al. (60)	73 [65-101]		Any AEFIs: F>M	Moderate
Strindhall, et al. (38)	All were 69 years old	No significant sex differences		Serious
Talbot, et al. (28)	67 [58 - 78]		F : 60.1% (1.8%, 83.8%) M : 63.7% (-48.9%, 91.2%)	Adjusted VE estimates ^b Moderate
Trebbien, et al. (36)	≥ 65		F: 8,14 (-8,57 – 22,28) M: 15,6 (0,43 – 28,46)	Crude VE estimates Serious
van Balveren-Slingerland, et al. (67)	71.1% aged over 60 years		At least 1 AEFI: F>M	Critical
Zheng, et al. (35)	Leprosy group 70.3±8.3 Control group 72.7 ±5.1		Any AEFI: Leprosy group: M>F Control group: M>F	Moderate ^c

CI: Confidence Interval; F: Females; M: Males

¹Only reporting sex-stratified outcomes

[†]Risk of bias was assessed with respect to sex-stratified outcomes

[‡]Qualitative studies were not assessed for risk of bias

^a VE adjusted for age, rural residence, neighborhood income quintile, healthcare utilization factors (number of outpatient visits and prescriptions in the past year, number of hospitalizations in the past 3 years, and receipt of home care services in the past year), comorbidities that increase the risk for influenza complications, and month of influenza testing

^b Propensity score-adjusted VE: adjusted for age in years, race, smoking status, home oxygen use, underlying medical conditions, immunosuppression, timing of admission relative to onset of influenza season, and specific influenza season (2006–2007, 2007–2008, or 2008–2009).

^c Study was underpowered, and females underrepresented.

Summary of findings:

Immunogenicity:

Seventeen studies assessed sex differences in the immunogenicity of seasonal influenza vaccine (Table II). We extracted 444 effect measures: pre, post vaccination GMTs and/or GMFR for each influenza strain, as available (Appendix II).

In the young healthy adults subgroup, Jackson et al. reported a weaker immune response in females compared to males in the 2005-2006 season but noticed no differences in the following season (2006-2007) (29), whereas Barrett et al. and Rivera et al. observed no sex differences (27, 48).

In a cohort of medically stable adults, with wider age groups, Looker et al. outlined higher immunogenicity for influenza B strain in males (43). No differences between males and females were noticed in similar studies (37, 40, 49, 66).

Cook et al. reported a significantly higher immunogenicity in females for all influenza strains in the intramuscular injection group of an elderly participants cohort, but no differences were found in the subcutaneous injection group (53). Higher antibody response was also observed in females by Falsey et al. in both high and standard vaccine dose groups (30). No sex differences were reported in other studies conducted on older adults (32, 38, 70).

Finally, Hara et al. reported significantly higher antibody titres for the H1N1pdm09 strain in females with severe motor and intellectual disability (65). Other studies conducted on unhealthy cohorts observed no sex differences (44, 56, 61).

Heterogeneity of study populations, absence of stratification by age groups and the lack of precision in reported effect measures (i.e. CIs) prevented us from conducting a meta-analysis.

Efficacy and effectiveness:

Efficacy was measured in one phase III RCT while effectiveness was assessed in five observational studies (Figure 2).

Jackson et al. outlined a significantly higher influenza vaccine efficacy in healthy young males compared to females: $VE_M = 89\%$ (97.5% CI lower band 53.0%); $VE_F = 19.4\%$ (97.5% CI lower band -42.8%) ($p = 0.0123$) (29).

The test-negative design (TND) was used to estimate VE in elderly groups. We extracted two adjusted VE measures; Talbot et al. and Kwong et al. reported no sex differences between males and females [$aVE_M = 63.7\%$ (-48.9%, 91.2%), $aVE_F = 60.1\%$ (1.8%, 83.8%)] and [$aVE_M = 43\%$ (22% - 58%), $aVE_F = 44\%$ (25% - 58%)], respectively (28, 47). Crude VE estimates were computed in four studies (36, 39, 46, 64), no sex differences were observed either.

The low quality of effectiveness studies (66.7% were crude VE estimates) hindered generation of pooled sex-stratified VE estimates.

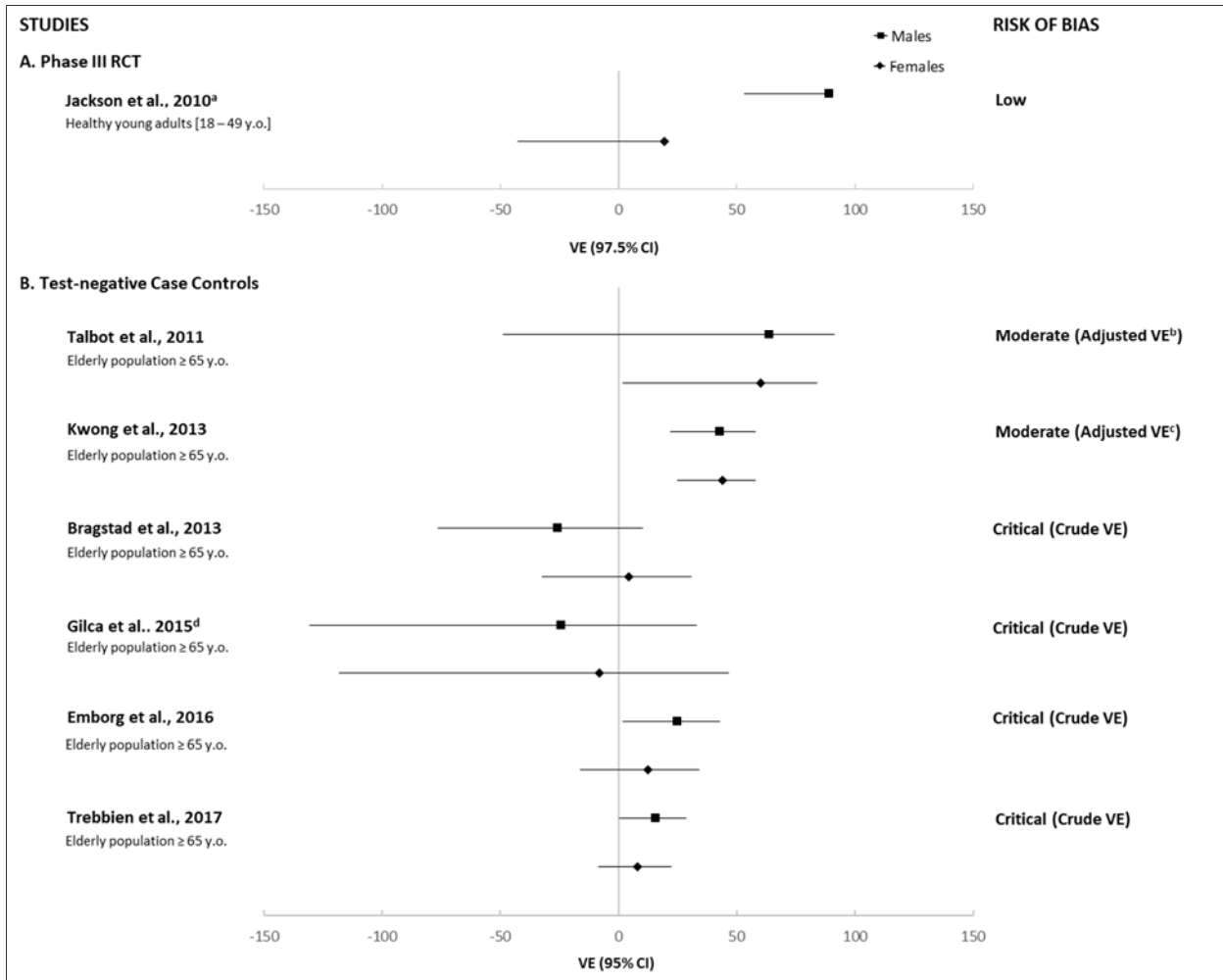


Figure 6. Sex stratified vaccine efficacy (A) and effectiveness (B) against laboratory-confirmed influenza infections in adults.

^a Average efficacy (2005–2006 and 2006–2007 seasons)

^b Propensity score–adjusted VE: adjusted for age in y, race, smoking status, home oxygen use, underlying medical conditions, immunosuppression, timing of admission relative to onset of influenza season, and specific influenza season (2006–2007, 2007–2008, or 2008–2009)

^c VE adjusted for age, rural residence, neighborhood income quintile, healthcare utilization factors (number of outpatient visits and prescriptions in the past year, number of hospitalizations in the past 3 years, and receipt of home care services in the past year), comorbidities that increase the risk for influenza complications, and month of influenza testing;

^d mid-season estimates

Safety:

Overall, measures from 25 studies were collected (Appendix II.2). Local reactions were recorded in ten studies, systemic reactions were measured in 13 and any AEFIs reported in 12. Two studies assessed SAEs.

Influenza vaccine seems to cause more local reactions in females compared to males. Indeed, of ten studies that evaluated local reactions, nine reported significantly higher rates in females (26, 31, 40, 49, 52, 53, 58, 62, 68). Differences were mainly seen in site injection pain, soreness, tenderness and redness/swelling. However, Robb et al. observed no sex differences in injection site soreness reactions (63).

Systemic reactions were recorded in 13 studies. Females experienced more systemic reactions in five studies, including headache and fatigue (26, 40, 41, 45, 53). Three other studies investigated risk factors for the occurrence of oculo-respiratory syndrome (ORS); while Boulianne et al. observed two-fold higher risk for ORS in females [$aOR_F = 2.1$ (1.1 – 4.2)] (69), De Serres et al. and Scheifele et al. reported no sex differences in the incidence of ORS (55, 57). No differences between males and females were found in the other studies investigating systemic reactions (31, 33, 62, 63, 68).

When comparing the incidence of any AEFI in males and females, Scheifele, et al. described a higher incidence of AEFIs in females (57), Govaert et al. also reported a 30% rate of adverse events in elderly females and 15% in older males in their phase III RCT (34). In a healthcare worker (HCW) cohort, Hajiabdolbaghi, et al. reported an OR (95% CI) of 1.97 (1.13 – 3.46) for females (31). Similar findings were reported by McEvoy et al. and Spila-Alegiani et al. and van Balveren-Slingerland et al. with an OR (95% CI) of 1.64 (1.22 – 2.22),

1.9 (1.8 - 2.0) and 2.55 (1.98 – 3.27) for females, respectively (68, 60, 67). Phengxay et al. recorded 13.6% (11.1 – 16.2) AEFIs in females and 9.3% (6.0 – 12.6) in males (42). On the other hand, Zheng et al. observed greater rates of AEFIs in the male group, however, results were not statistically significant as the study was underpowered, and females underrepresented (35). Further studies found no sex differences in safety of seasonal influenza vaccine (50, 52, 54, 63) (Figure 3).

Guillain-Barré syndrome (GBS) is a rare SAE following influenza vaccine. Two studies assessed sex differences in the occurrence of GBS. Burwen et al. observed higher incidence of definite, probable or possible GBS cases in males compared to females (51). However, Lasky et al. reported equal incidence of GBS in both sexes (59).

Due to heterogeneity of collected effect measures, data were not pooled in a meta-analysis.

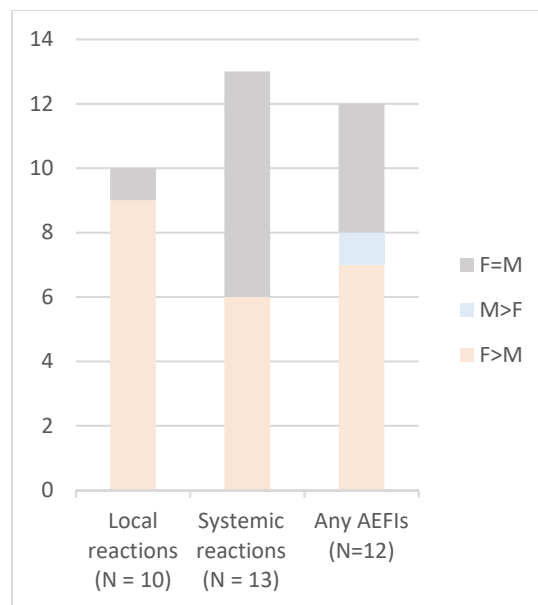


Figure 7. Summary of reported sex differences in the occurrence of adverse events following seasonal influenza vaccine.

Risk of Bias Across Studies

We used the GRADE approach to evaluate the quality of evidence provided for each clinical outcome included in our systematic review. We recorded moderate certainty for immunogenicity when measures were extracted from randomized trials and very low certainty in those recorded in observational studies. We did not evaluate certainty for vaccine efficacy, as only one RCT was included. However, certainty was very low for vaccine effectiveness. Finally, randomized trials provided moderate certainty for safety outcomes while observational studies provided very low certainty. These findings were mainly due to the risk of bias in included studies and the strongly suspected publication bias, as studies that do stratify findings by sex are scarce (Table III).

Table III. Evaluation of the quality and the strength of recommendation of the clinical outcome using the GRADE approach

Certainty assessment							Certainty	Importance
N _e of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations		
Immunogenicity								
8	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
9	observational studies	serious ^b	not serious	not serious	serious ^c	publication bias strongly suspected ^a	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Vaccine effectiveness								
6	observational studies	serious ^d	not serious	not serious	serious	publication bias strongly suspected ^a	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Safety								
10	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
14	observational studies	serious ^e	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected ^a	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

a. Only few studies assessed sex differences

b. Most studies were deemed at high risk of bias. GMTs were not stratified by age.

c. Most studies did not compute confidence intervals for GMTs

d. 4 out of 6 studies were deemed at critical risk of bias. Crude estimates.

e. Most studies were deemed at serious risk of bias

Discussion

Females and males are different, and so is their immune system. There is growing evidence of sex differences in both humoral and cellular response to infections and vaccines (7-12, 71).

This is the first systematic review to investigate sex differences in response to seasonal influenza vaccine in adults. Forty-five studies were included to assess differences in the immunogenicity, efficacy, effectiveness and safety of influenza vaccine, between males and females.

The immune response induced by influenza vaccine seems to be comparable in both sexes. However, most of the included studies did not look at GMTs by age group. Although not very well investigated, males and females' immune system may evolve differently with age and thus, their response to vaccines may differ (24). Other variables such as health status, and vaccination history may interfere.

We collected sex-stratified VE estimates against laboratory confirmed influenza infections. Whereas Jackson et al. observed in their RCT a higher efficacy in males, along with greater immune response, effectiveness measured in TND studies, does not appear to be different between males and females. However, most of these findings were crude estimates, and hence they were at high risk for confounding bias. In observational studies, the TND is widely used to evaluate vaccine effectiveness as it allows minimization of selection bias that arises from the differential health-seeking behaviour in vaccinated and non-vaccinated patients. Yet, when investigating sex differences through this design, caution is needed. Some gender differences may interfere. Indeed, there is evidence that men show a delayed help and

health seeking behaviour when they experience illness compared to women (72), which may introduce a selection bias as cases and controls in the test-negative design are originally derived from a population of subjects who seek care for acute respiratory illness (ARI) (73). Men with mild symptoms may not consult for ARI and thus, they would not be tested for influenza whereas those seeking healthcare – sicker – are more likely to test positive for influenza. This means that the number of cases in men is likely to be underestimated, which would result in an overestimation of VE for this stratum.

Finally, significantly higher rates of AEFIs were observed mainly in females, particularly local reactions. These findings are supported by Cook et al. who outlined higher rates of injection site reactions in females in their narrative review (74).

Nonetheless, we noticed while screening citations that most authors used sex (i.e. females and males) and gender-related terms (i.e. men and women) interchangeably or used “gender” terms while describing or reporting on sex as a biological phenomenon.

Limitations

The present systematic review has several limitations. First, a small number of studies were eligible for inclusion for each outcome of interest and only studies in English and French were selected.

Second, we only included studies assessing the humoral response to influenza vaccine. An investigation of the cellular response would help to better elucidate the sexual dimorphism in the response to vaccines.

Third, many of the identified studies were at high risk of bias, mainly confounding bias since they were not initially designed to investigate sex differences in their outcomes of

interest. Hence, effect measures were not adequately adjusted. For example, studies reporting on sex differences in the immune response to influenza vaccine were downgraded if no adjustment or stratification were made for age. Also, using a TND to estimate sex-stratified VE needs some caution, as gender differences may bias findings. Further RCTs and observational studies need to address these limitations by using appropriate designs and statistical methods.

Finally, very heterogeneous effect measures were collected, which prevented us from conducting a meta-analysis.

Conclusion

Overall, the available evidence on sex differences in the immunogenicity and effectiveness of seasonal influenza vaccine in adults indicates no significant differences between sexes, whereas the vaccine seems to be associated with more AEFIs in females compared to males. However, identified studies were at risk of bias and heterogeneity of data prevented us from drawing clear conclusions. An individual patient data meta-analysis of phase III RCTs would help better assess and understand sex difference in response to influenza vaccines (PROSPERO – ID: CRD42018112260).

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Funding

This work was funded by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR).

Acknowledgment:

We thank Monique Clar for assistance in the literature search strategy.

References

1. Centers for Disease Control and Prevention. Estimated Influenza Illnesses, Medical visits, Hospitalizations, and Deaths in the United States–2017–2018 Influenza Season 2018 [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2017-2018.htm>].
2. Klein SL, Pekosz, A., Passaretti, C., Anker, M., Olukoya, P. Sex, gender and influenza: World Health Organization, Geneva; 2010.
3. Crighton EJ, Elliott SJ, Moineddin R, Kanaroglou P, Upshur REG. An exploratory spatial analysis of pneumonia and influenza hospitalizations in Ontario by age and gender. *Epidemiology and Infection*. 2007;135(2):253-61.
4. Quach C, Piché-Walker L, Platt R, Moore D. Risk Factors Associated With Severe Influenza Infections in Childhood: Implication for Vaccine Strategy. *Pediatrics*. 2003;112(3):e197-e201.
5. Falagas ME, Mourtzoukou EG, Vardakas KZ. Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. *Respiratory Medicine*. 2007;101(9):1845-63.
6. Oakley A. *Sex, Gender and Society*: London: Routledge; 1991.
7. Guerra-Silveira F, Abad-Franch F. Sex Bias in Infectious Disease Epidemiology: Patterns and Processes. *PLOS ONE*. 2013;8(4):e62390.
8. Markle JG, Fish EN. SeXX matters in immunity. *Trends Immunol*. 2014;35(3):97-104.
9. Lotter H, Bernin H. Sex Bias in the Outcome of Human Tropical Infectious Diseases: Influence of Steroid Hormones. *The Journal of Infectious Diseases*. 2014;209(suppl_3):S107-S13.
10. vom Steeg LG, Klein SL. Sex and sex steroids impact influenza pathogenesis across the life course. *Seminars in Immunopathology*. 2019;41(2):189-94.
11. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626-38.
12. Ghosh S, Klein RS. Sex Drives Dimorphic Immune Responses to Viral Infections. *J Immunol*. 2017;198(5):1782-90.
13. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, Klein SL. Sex and Gender Differences in the Outcomes of Vaccination over the Life Course. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2017;33(1):577-99.

14. Schmid P, Rauber D, Betsch C, Lidolt G, Denker M-L. Barriers of Influenza Vaccination Intention and Behavior – A Systematic Review of Influenza Vaccine Hesitancy, 2005 – 2016. PLOS ONE. 2017;12(1):e0170550.
15. Last JM, Association internationale de. A dictionary of epidemiology. 4th ed.. ed. Oxford
Toronto: Oxford
Toronto : Oxford University Press; 2001.
16. Jager KJ, Zoccali C, MacLeod A, Dekker FW. Confounding: What it is and how to deal with it. *Kidney International*. 2008;73(3):256-60.
17. Mori M, Oura A, Ohnishi H, Washio M. Confounding in evaluating the effectiveness of influenza vaccine. *Vaccine*. 2008;26(50):6459-61.
18. Marti M, de Cola M, MacDonald NE, Dumolard L, Duclos P. Assessments of global drivers of vaccine hesitancy in 2014—Looking beyond safety concerns. PLOS ONE. 2017;12(3):e0172310.
19. Pekosz A, Klein SL. Sex-based Biology and the Rational Design of Influenza Vaccination Strategies. *The Journal of Infectious Diseases*. 2014;209(suppl_3):S114-S9.
20. Welch V, Doull M, Yoganathan M, Jull J, Boscoe M, Coen SE, et al. Reporting of sex and gender in randomized controlled trials in Canada: a cross-sectional methods study. *Res Integr Peer Rev*. 2017;2:15.
21. Higgins JPT, Sterne, J.A.C., Savović, J., Page, M.J., Hróbjartsson, A., Boutron, I., Reeves, B., Eldridge, S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V (editors). *Cochrane Methods Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016. 2016(Issue 10 (Suppl 1)).
22. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
23. Carmen Giefing-Kro PB, Gunter Lepperdinger and Beatrix Grubeck-Loebenstern. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. 2015.

24. Gubbels Bupp MR, Potluri T, Fink AL, Klein SL. The Confluence of Sex Hormones and Aging on Immunity. *Frontiers in Immunology*. 2018;9(1269).
25. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94.
26. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca PA, Goldenthal KL, Muse D, Cox MMJ. Randomized Comparison of Immunogenicity and Safety of Quadrivalent Recombinant Versus Inactivated Influenza Vaccine in Healthy Adults 18-49 Years of Age. *Journal of Infectious Diseases*. 2017;216(10):1219-26.
27. Barrett PN, Berezuk G, Fritsch S, Aichinger G, Hart MK, El-Amin W, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a Vero-cell-culture-derived trivalent influenza vaccine: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377 North American Edition(9767):751-9.
28. Talbot HK, Griffin MR, Chen Q, Zhu Y, Williams JV, Edwards KM, et al. Effectiveness of seasonal vaccine in preventing confirmed influenza-associated hospitalizations in community dwelling older adults. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;203(4):500-8.
29. Jackson LA, Gaglani MJ, Keyserling HL, Balser J, Bouveret N, Fries L, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine in healthy adults: a randomized, placebo-controlled trial over two influenza seasons. *BMC Infectious Diseases*. 2010;10(1):71-.
30. Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Capellan J, Gorse GJ. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *Journal of Infectious Diseases*. 2009;200(2):172-80.
31. Hajiabdolbaghi M, Jafari S, Esteghamati AR, Dadras MN, Gouya MM, Jam S, et al. Adverse events of trivalent influenza vaccine among health care workers in Iran. *Iranian Journal of Public Health*. 2009;38(2):51-7.
32. Moynihan JA, Larson MR, Treanor J, Duberstein PR, Power A, Shore B, et al. Psychosocial factors and the response to influenza vaccination in older adults. *Psychosomatic Medicine*. 2004;66(6):950-3.

33. Honkanen PO, Keistinen T, Kivelä SL. Reactions following administration of influenza vaccine alone or with pneumococcal vaccine to the elderly. *Archives of Internal Medicine*. 1996;156(2):205-8.
34. Govaert TME, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger MJW, Knottnerus JA. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ: British Medical Journal (International Edition)*. 1993;307(6910):988-90.
35. Zheng Y, Chen L, Zou J, Zhu ZG, Zhu L, Wan J, et al. The safety of influenza vaccine in clinically cured leprosy patients in China. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2018;14(3):671-7.
36. Trebbien R, Fischer TK, Krause TG, Nielsen L, Nielsen XC, Weinreich LS, et al. Changes in genetically drifted H3N2 influenza A viruses and vaccine effectiveness in adults 65 years and older during the 2016/17 season in Denmark. *Journal of Clinical Virology*. 2017;94:1-7.
37. Olafsdottir TA, Alexandersson KF, Sveinbjornsson G, Lapini G, Palladino L, Montomoli E, et al. Age and influenza-specific pre-vaccination antibodies strongly affect influenza vaccine responses in the icelandic population whereas disease and medication have small effects. *Frontiers in Immunology*. 2018;8 (DEC) (no pagination)(1872).
38. Strindhall J, Ernerudh J, Morner A, Waalen K, Lofgren S, Matussek A, et al. Humoral response to influenza vaccination in relation to pre-vaccination antibody titres, vaccination history, cytomegalovirus serostatus and CD4/CD8 ratio. *Infectious Diseases*. 2016;48(6):436-42.
39. Gilca R, Skowronski DM, Douville-Fradet M, Amini R, Boulianne N, Rouleau I, et al. Mid-Season estimates of influenza vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) hospitalization in the elderly in Quebec, Canada, January 2015. *PLoS ONE*. 2015;10 (7) (no pagination)(e0132195).
40. Gorse GJ, Falsey AR, Ozol-Godfrey A, Landolfi V, Tsang PH. Safety and immunogenicity of a quadrivalent intradermal influenza vaccine in adults. *Vaccine*. 2015;33(9):1151-9.
41. Coleman BL, McNeil SA, Langley JM, Halperin SA, McGeer AJ. Differences in efficiency, satisfaction and adverse events between self-administered intradermal and nurse-

- administered intramuscular influenza vaccines in hospital workers. *Vaccine*. 2015;33(48):6635-40.
42. Phengxay M, Mirza SA, Reyburn R, Xeuatvongsa A, Winter C, Lewis H, et al. Introducing seasonal influenza vaccine in low-income countries: An adverse events following immunization survey in the Lao People's Democratic Republic. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2015;9(2):94-8.
43. Looker C, Luster MI, Calafat AM, Johnson VJ, Burleson GR, Burleson FG, et al. Influenza vaccine response in adults exposed to perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate. *Toxicological Sciences*. 2014;138(1):76-88.
44. Hagihara Y, Ohfuji S, Watanabe K, Yamagami H, Fukushima W, Maeda K, et al. Infliximab and/or immunomodulators inhibit immune responses to trivalent influenza vaccination in adults with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(3):223-33.
45. Ambrose CS, Wu X. The safety and effectiveness of self-administration of intranasal live attenuated influenza vaccine in adults. *Vaccine*. 2013;31(6):857-60.
46. Bragstad K, Emborg HD, Fischer TK, Voldstedlund M, Gubbels S, Andersen B, et al. Low vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) virus among elderly people in Denmark in 2012/13 - A rapid epidemiological and virological assessment. *Eurosurveillance*. 2013;18(6).
47. Kwong JC, Campitelli MA, Gubbay JB, Peci A, Winter AL, Olsha R, et al. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza hospitalizations among elderly adults during the 2010-2011 season. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(6):820-7.
48. Rivera L, Mazara S, Vargas M, Fracapane E, Casula D, Groth N. Phase III, randomized controlled trial to evaluate lot consistency of a trivalent subunit egg-based influenza vaccine in adults. *Vaccine*. 2012;30(35):5285-92.
49. Coleman BL, McGeer AJ, Halperin SA, Langley JM, Shamout Y, Taddio A, et al. A randomized control trial comparing immunogenicity, safety, and preference for self- versus nurse-administered intradermal influenza vaccine. *Vaccine*. 2012;30(44):6287-93.
50. Naz H, Cevik F, Aykin N. Influenza vaccination in healthcare workers. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2009;3(1):50-4.

51. Burwen DR, Ball R, Bryan WW, Izurieta HS, Voie LL, Gibbs NA, et al. Evaluation of Guillain-Barre syndrome among recipients of influenza vaccine in 2000 and 2001. *American Journal of Preventive Medicine*. 2010;39(4):296-304.
52. Hajiabdolbaghi M, Jam S, SeyedAlinaghi S, Jafari S, Badie BM, Sabzvvari D. Adverse reactions of trivalent influenza vaccine in HIV-infected individuals. *Acta Medica Iranica*. 2010;48(2):95-100.
53. Cook IF, Barr I, Hartel G, Pond D, Hampson AW. Reactogenicity and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine administered by intramuscular or subcutaneous injection in elderly adults. *Vaccine*. 2006;24(13):2395-402.
54. D'Alessandro D, Ciriminna S, Rossini A, Bossa MC, Fara GM. Requests of medical examinations after pneumococcal & influenza vaccination in the elderly. *Indian Journal of Medical Research, Supplement*. 2004;119(MAY):108-14.
55. De Serres G, Boulianne N, Duval B, Rochette L, Grenier JL, Roussel R, et al. Oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination: Evidence for occurrence with more than one influenza vaccine. *Vaccine*. 2003;21(19-20):2346-53.
56. Rapezzi D, Sticchi L, Racchi O, Mangerini R, Ferraris AM, Gaetani GF. Influenza vaccine in chronic lymphoproliferative disorders and multiple myeloma. *European Journal of Haematology*. 2003;70(4):225-30.
57. Scheifele DW, Duval B, Russell ML, Warrington R, DeSerres G, Skowronski DM, et al. Ocular and respiratory symptoms attributable to inactivated split influenza vaccine: Evidence from a controlled trial involving adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(7):850-7.
58. Jackson LA, Austin G, Chen RT, Stout R, DeStefano F, Gorse GJ, et al. Safety and immunogenicity of varying dosages of trivalent inactivated influenza vaccine administered by needle-free jet injectors. *Vaccine*. 2001;19(32):4703-9.
59. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, et al. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(25):1797-802.
60. Spila-Alegiani S, Salmaso S, Cristina Rota M, Eugenio Tozzi A, Raschetti R. Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: Results from the Italian SVEVA study. *Vaccine*. 1999;17(15-16):1898-904.

61. Fraund S, Wagner D, Pethig K, Drescher J, Girgsdies OE, Haverich A. Influenza vaccination in heart transplant recipients. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1999;18(3):220-5.
62. Gauthey L, Martin R, Herrmann F, Karsegard J, Michel JP. Side effects of influenza vaccination among elderly persons. [French]. *Annales de Medecine Interne*. 1996;147(1):10-4.
63. Robb H, Fausone CA, Rudy DR, McArthur S. Side effects from influenza vaccination: Differences between returned and random surveys. *Military Medicine*. 1996;161(1):29-32.
64. Emborg HD, Krause TG, Nielsen L, Thomsen MK, Christiansen CB, Skov MN, et al. Influenza vaccine effectiveness in adults 65 years and older, Denmark, 2015/16 - a rapid epidemiological and virological assessment. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2016;21(14).
65. Hara M, Hanaoka T, Maeda K, Kase T, Ohfuji S, Fukushima W, et al. Immunogenicity and Efficacy of A/H1N1pdm Vaccine Among Subjects With Severe Motor and Intellectual Disability in the 2010/11 Influenza Season. *Journal of epidemiology*. 2016;26(6):300-6.
66. Nakaya HI, Hagan T, Duraisingham SS, Lee EK, Kwissa M, Roupheal N, et al. Systems Analysis of Immunity to Influenza Vaccination across Multiple Years and in Diverse Populations Reveals Shared Molecular Signatures. *Immunity*. 2015;43(6):1186-98.
67. van Balveren-Slingerland L, Kant A, Harmark L. Web-based intensive monitoring of adverse events following influenza vaccination in general practice. *Vaccine*. 2015;33(19):2283-8.
68. McEvoy SP. A retrospective survey of the safety of trivalent influenza vaccine among adults working in healthcare settings in south metropolitan Perth, Western Australia, in 2010. *Vaccine*. 2012;30(17):2801-4.
69. Boulianne N, De Serres G, Duval B, Shadmani R, Rochette L. Clinical manifestations and incidence of oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination--Quebec, 2000. *Canada communicable disease report = Releve des maladies transmissibles au Canada*. 2001;27(10):85-90.
70. Govaert TM, Sprenger MJ, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Knottnerus JA. Immune response to influenza vaccination of elderly people. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Vaccine*. 1994;12(13):1185-9.

71. Voigt EA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB, Grill DE, Goergen KM, Schaid DJ, et al. Sex Differences in Older Adults' Immune Responses to Seasonal Influenza Vaccination. *Frontiers in Immunology*. 2019;10(180).
72. Galdas PM, Cheater F, Marshall P. Men and health help-seeking behaviour: literature review. *Journal of Advanced Nursing*. 2005;49(6):616-23.
73. Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2013;31(17):2165-8.
74. Cook IF. Sex differences in injection site reactions with human vaccines. *Human Vaccines*. 2009;5(7):441-9.

Chapitre III: Discussion, Conclusion, Impact et Perspectives

3.1 Discussion

Plusieurs études ont démontré un dimorphisme sexuel dans la réponse immunitaire (humorale et cellulaire) aux infections et aux vaccins (52, 55, 80, 97-99). Notre revue systématique est la première à examiner l'impact du sexe dans la réponse au vaccin antigrippal saisonnier chez les adultes. 45 études ont été incluses pour évaluer les différences entre les femmes et les hommes dans l'immunogénicité, l'efficacité (potentielle et réelle) ainsi que l'innocuité du vaccin antigrippal.

La réponse immunitaire induite par le vaccin antigrippal semble être comparable chez les deux sexes. Cependant, dans la plupart des études incluses, l'effet de l'âge n'a pas été pris en considération lors de la stratification des TGM d'anticorps IH par sexe. En effet, la réponse immunitaire pourrait évoluer différemment chez les femmes et les hommes en fonction de l'âge et leur réponse aux vaccins pourrait être affectée (53). De plus, d'autres variables, telles que l'état de santé et l'historique de vaccination pourraient interférer.

Des estimations d'EV potentielle et réelle ont été également collectées. Un seul ECR de phase III a rapporté l'EV potentielle par sexe, cette dernière était significativement plus élevée chez les hommes et corrélait avec une réponse immunitaire plus élevée (100). D'autre part, l'EV réelle telle que mesurée dans les études observationnelles cas-témoins avec des témoins négatifs (*TND*), ne semble pas différer chez les femmes et les hommes. Toutefois, il est important de souligner que les estimations rapportées étaient pour la plupart des estimations brutes, non ajustées pour les facteurs de confusion potentiels.

Le devis TND est largement utilisé pour l'évaluation de l'EV réelle, car il permet de minimiser le biais de consultation chez les personnes vaccinées et non-vaccinées. Cependant, son utilisation pour évaluer les différences liées au sexe dans l'EV pourrait ne pas être appropriée. En effet, des différences liées au genre sont à prendre en considération; lorsqu'ils sont malades, les hommes ont moins tendance à recourir à une consultation médicale comparativement aux femmes (101). Ceci pourrait introduire un biais de sélection car la population à l'étude dans les devis TND proviennent des patients ayant consulté pour un syndrome d'allure grippal (102).

Enfin, les taux de MCI étaient majoritairement plus élevés chez les femmes, plus particulièrement les réactions locales. Ceci concorde avec les constatations de Cook, et al. dans leur revue narrative, où ils rapportaient des taux plus élevés de MCI au niveau du site d'injection chez les femmes (103).

Toutefois, notre revue systématique comporte plusieurs limites. Premièrement, le nombre d'études admissibles à l'inclusion pour chaque issue d'intérêt était faible, et seules les études de langues française et anglaise ont été sélectionnées.

Deuxièmement, nous n'avons inclus que les études ayant évalué la réponse humorale au vaccin antigrippal, car les corrélats de protection pour cette dernière sont bien établis. Néanmoins, une évaluation de la réponse cellulaire permettrait de mieux comprendre le dimorphisme sexuel dans la réponse aux vaccins.

3.2 Conclusion

Dans l'ensemble, les données disponibles sur les différences liées au sexe dans l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin antigrippal saisonnier chez les adultes n'indiquent aucune différence significative entre les deux sexes. Toutefois, le vaccin semble être associé à une proportion plus élevée de MCI chez les femmes. Malheureusement, les études identifiées présentaient des lacunes méthodologiques et sont à risque de biais. De plus, l'hétérogénéité des données ne nous a pas permis de tirer des conclusions claires, nous empêchant de les agréger.

En outre, bon nombre d'études identifiées présentaient un risque élevé de biais, principalement un biais de confusion, puisqu'elles n'étaient pas initialement conçues pour investiguer les différences entre les sexes. Les mesures d'effet n'ont donc pas été ajustées de manière adéquate.

Enfin, les mesures d'effets recueillies étaient très hétérogènes, une méta-analyse ne pouvait donc pas être effectuée.

3.3 Impact et perspectives

Bien que les évidences soient claires à propos de la réponse différentielle aux pathogènes et aux vaccins, chez les femmes et les hommes; notre examen systématique de la littérature portant sur la réponse au vaccin antigrippal n'a pas été concluant. Une plus grande attention devrait être accordée quant à la stratification des résultats par sexe, surtout dans les études évaluant la réponse aux vaccins.

Dans un premier temps, l'analyse secondaire des données d'essais cliniques déjà publiés permettrait une meilleure évaluation de l'impact du sexe sur la réponse vaccinale contre la grippe saisonnière. La prochaine étape est donc une méta-analyse des données individuelles

des ECR de phase III qui permettrait de mieux évaluer la différence entre les sexes dans la réponse aux vaccins antigrippaux (PROSPERO – ID : CRD4201811226). Dans un deuxième temps, l'évaluation de l'efficacité vaccinale « réelle », à l'aide de données observationnelles prospectives ou par l'utilisation de bases de données administratives pourra nous permettre de voir si un impact est vu au niveau populationnel. Finalement, compte tenu des données disponibles à ce jour, il semble prématuré de recommander aux comités aviseurs, tel le CCNI de moduler ses recommandations de vaccination selon le sexe de l'individu.

Bibliographie

1. Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, Griffin DE, Lamb RA, et al. Fields virology. Virology. 6th edition.. ed: Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
2. Centers for Disease Control and Prevention NCflaRDN. Influenza (flu) 2018 [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm>].
3. Pfeiffer R. Aus dem Institut für Mittheilungen über die Erreger der Influenza [From the Institute for Infectious Diseases. II. Provisional communication on the cause of influenza]. Deutsche Medicinische Wochenschrift. 1892;18:28.
4. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Chapter 25 - Orthomyxoviruses. In: Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA, editors. Fenner and White's Medical Virology (Fifth Edition). London: Academic Press; 2017. p. 355-65.
5. Centers for Disease Control and Prevention NCflaRDN. How Is Pandemic Flu Different from Seasonal Flu? 2019 [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/basics/about.html>].
6. James SH, Whitley RJ. 172 - Influenza Viruses. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, editors. Infectious Diseases (Fourth Edition): Elsevier; 2017. p. 1465-71.e1.
7. Sakaguchi T, Toyoda T, Gotoh B, Inocencio NM, Kuma K, Miyata T, et al. Newcastle disease virus evolution: I. Multiple lineages defined by sequence variability of the hemagglutinin-neuraminidase gene. Virology. 1989;169(2):260-72.
8. Influenza. Principles and Practice of Clinical Virology. p. 373-408.
9. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. Nature. 2009;459:931.
10. Hirst GK. THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF INFLUENZA VIRUS AND ANTIBODIES BY MEANS OF RED CELL AGGLUTINATION. The Journal of Experimental Medicine. 1942;75(1):49-64.
11. Hayden FG, Fritz R, Lobo MC, Alvord W, Strober W, Straus SE. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense. The Journal of Clinical Investigation. 1998;101(3):643-9.
12. (OMS) Omdls. Grippe saisonnière 31 Mars 2018 [Available from: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))].
13. Bush RM. Influenza Evolution. Encyclopedia of Infectious Diseases 2007. p. 199-214.
14. Alicia Budd LB, Lisa Grohskopf, Angela Campbell, Vivien Dugan, David E Wentworth, Lynnette Brammer. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Influenza: Chapter 6 2017 [Available from: www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt06-influenza.html].
15. CDC. The Flu Season 2018 [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/season/flu-season.htm>].
16. Morens DM, Fauci AS. The 1918 Influenza Pandemic: Insights for the 21st Century. The Journal of Infectious Diseases. 2007;195(7):1018-28.
17. Cunha BA. Influenza: historical aspects of epidemics and pandemics. Infect Dis Clin North Am. 2004;18(1):141-55.
18. Zimmer SM, Burke DS. Historical Perspective — Emergence of Influenza A (H1N1) Viruses. New England Journal of Medicine. 2009;361(3):279-85.

19. Taubenberger JK, Morens DM. The Pathology of Influenza Virus Infections. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2008;3(1):499-522.
20. Plotkin SL, Plotkin SA. 1 - A Short History of Vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. *Plotkin's Vaccines (Seventh Edition)*: Elsevier; 2018. p. 1-15.e8.
21. (1798) JBE. The three original publications on vaccination against smallpox. 1909-1914 HC, editor.
22. Fenner F, Henderson, Donald A, Arita, Isao, Jezek, Zdenek, Ladnyi, Ivan Danilovich. et al. . Smallpox and its eradication. World Health Organization. 1988.
23. Ten years in public health, 2007–2017: report by Dr Margaret Chan, Director-General: World Health Organization. Geneva; 2017 [Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255355/9789241512442-eng.pdf?sequence=1>].
24. Siegrist C-A. 2 - Vaccine Immunology. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. *Plotkin's Vaccines (Seventh Edition)*: Elsevier; 2018. p. 16-34.e7.
25. Plans-Rubió P. Low percentages of measles vaccination coverage with two doses of vaccine and low herd immunity levels explain measles incidence and persistence of measles in the European Union in 2017–2018. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2019;38(9):1719-29.
26. Anderson RM, May RM. Vaccination and herd immunity to infectious diseases. *Nature*. 1985;318(6044):323-9.
27. Fine P, Eames K, Heymann DL. “Herd Immunity”: A Rough Guide. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(7):911-6.
28. Bresee JS, Fry AM, Sambhara S, Cox NJ. 31 - Inactivated Influenza Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. *Plotkin's Vaccines (Seventh Edition)*: Elsevier; 2018. p. 456-88.e21.
29. Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P. Influenza Virus: Immunity and Vaccination Strategies. Comparison of the Immune Response to Inactivated and Live, Attenuated Influenza Vaccines. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2004;59(1):1-15.
30. Luke CJ, Lakdawala SS, Subbarao K. 32 - Influenza Vaccine—Live. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. *Plotkin's Vaccines (Seventh Edition)*: Elsevier; 2018. p. 489-510.e7.
31. WHO. Weekly epidemiological record. 25 MAY 2012, 87th year.
32. PIQ. Vaccins. Inf intranasal : vaccin intranasal contre l'influenza 2018 [Available from: <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/inf-intranasal-vaccin-intranasal-contre-l-influenza/>].
33. PIQ. Vaccins. Inf injectable : vaccin injectable contre l'influenza 2018 [Available from: <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/inf-injectable-vaccin-injectable-contre-l-influenza/>].
34. POTTER CW, OXFORD JS. DETERMINANTS OF IMMUNITY TO INFLUENZA INFECTION IN MAN. *British Medical Bulletin*. 1979;35(1):69-75.
35. Truelove S, Zhu H, Lessler J, Riley S, Read JM, Wang S, et al. A comparison of hemagglutination inhibition and neutralization assays for characterizing immunity to seasonal influenza A. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(6):518-24.
36. (FDA) USFaDA. Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. Guidance for Industry May 2007.

37. Cox R. Correlates of protection to influenza virus, where do we go from here? *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014;9(2):405-8.
38. Plotkin SA. Correlates of Protection Induced by Vaccination. *Clinical and Vaccine Immunology : CVI*. 2010;17(7):1055-65.
39. WHO. Annex 9 Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 924. 2017.
40. Trombetta CM, Gianhecchi E, Montomoli E. Influenza vaccines: Evaluation of the safety profile. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018;14(3):657-70.
41. Schmid P, Rauber D, Betsch C, Lidolt G, Denker M-L. Barriers of Influenza Vaccination Intention and Behavior – A Systematic Review of Influenza Vaccine Hesitancy, 2005 – 2016. *PLOS ONE*. 2017;12(1):e0170550.
42. Marti M, de Cola M, MacDonald NE, Dumolard L, Duclos P. Assessments of global drivers of vaccine hesitancy in 2014—Looking beyond safety concerns. *PLOS ONE*. 2017;12(3):e0172310.
43. WHO. Causality assessment of adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification. 2013.
44. WHO. Module 3: Adverse events following immunization. Classification of AEFIs [Available from: <http://vaccine-safety-training.org/classification-of-aefis.html>].
45. An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Supplementary Statement for the 2001-2002 season: influenza vaccination of persons who experienced oculo-respiratory syndrome following previous influenza vaccination. *Can Commun Dis Rep*. 2001;27:1-7.
46. (CCNI) Ccndli. Déclaration supplémentaire sur la vaccination antigrippale : utilisation du vaccin antigrippal Fluviral® au cours de la saison 2000-2001.
47. Nelson KE. Invited Commentary: Influenza Vaccine and Guillain-Barré Syndrome—Is There a Risk? *American Journal of Epidemiology*. 2012;175(11):1129-32.
48. WHO. Evaluation of influenza vaccine effectiveness: A guide to the design and interpretation of observational studies ;2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
49. Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2017;35(36):4796-800.
50. Shrank WH, Patrick AR, Alan Brookhart M. Healthy User and Related Biases in Observational Studies of Preventive Interventions: A Primer for Physicians. *Journal of General Internal Medicine*. 2011;26(5):546-50.
51. Oakley A. *Sex, Gender and Society*: London: Routledge; 1991.
52. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626-38.
53. Gubbels Bupp MR, Potluri T, Fink AL, Klein SL. The Confluence of Sex Hormones and Aging on Immunity. *Frontiers in Immunology*. 2018;9(1269).
54. Kovats S, Carreras E, Agrawal H. Sex Steroid Receptors in Immune Cells. In: Klein SL, Roberts C, editors. *Sex Hormones and Immunity to Infection*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 53-91.
55. Ghosh S, Klein RS. Sex Drives Dimorphic Immune Responses to Viral Infections. *J Immunol*. 2017;198(5):1782-90.
56. Lai J-J, Lai K-P, Zeng W, Chuang K-H, Altuwajri S, Chang C. Androgen Receptor Influences on Body Defense System via Modulation of Innate and Adaptive Immune Systems:

- Lessons from Conditional AR Knockout Mice. *The American Journal of Pathology*. 2012;181(5):1504-12.
57. Phiel KL, Henderson RA, Adelman SJ, Elloso MM. Differential estrogen receptor gene expression in human peripheral blood mononuclear cell populations. *Immunology Letters*. 2005;97(1):107-13.
58. Nilsson S, Mäkelä S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, et al. Mechanisms of Estrogen Action. *Physiological Reviews*. 2001;81(4):1535-65.
59. Paharkova-Vatchkova V, Maldonado R, Kovats S. Estrogen Preferentially Promotes the Differentiation of CD11c⁺ CD11b^{intermediate} Dendritic Cells from Bone Marrow Precursors. *The Journal of Immunology*. 2004;172(3):1426-36.
60. Escribese MM, Kraus T, Rhee E, Fernandez-Sesma A, López CB, Moran TM. Estrogen inhibits dendritic cell maturation to RNA viruses. *Blood*. 2008;112(12):4574-84.
61. Straub RH. The Complex Role of Estrogens in Inflammation. *Endocrine Reviews*. 2007;28(5):521-74.
62. Cvoro A, Tzagarakis-Foster C, Tatomer D, Paruthiyil S, Fox MS, Leitman DC. Distinct Roles of Unliganded and Liganded Estrogen Receptors in Transcriptional Repression. *Molecular Cell*. 2006;21(4):555-64.
63. Stein B, Yang MX. Repression of the interleukin-6 promoter by estrogen receptor is mediated by NF-kappa B and C/EBP beta. *Molecular and Cellular Biology*. 1995;15(9):4971-9.
64. Klein SL. Immune cells have sex and so should journal articles. *Endocrinology*. 2012;153(6):2544-50.
65. Savita, Rai U. Sex steroid hormones modulate the activation of murine peritoneal macrophages: receptor mediated modulation. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol*. 1998;119(2):199-204.
66. Baley JE, Schacter BZ. Mechanisms of diminished natural killer cell activity in pregnant women and neonates. *The Journal of Immunology*. 1985;134(5):3042-8.
67. Hou J, Wu FZ. Effect of sex hormones on NK and ADCC activity of mice. *International Journal of Immunopharmacology*. 1988;10(1):15-22.
68. Rettew JA, Huet-Hudson YM, Marriott I. Testosterone Reduces Macrophage Expression in the Mouse of Toll-Like Receptor 4, a Trigger for Inflammation and Innate Immunity. *Biology of Reproduction*. 2008;78(3):432-7.
69. D'AGOSTINO P, MILANO S, BARBERA C, DI BELLA G, LA ROSA M, FERLAZZO V, et al. Sex Hormones Modulate Inflammatory Mediators Produced by Macrophages. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;876(1):426-9.
70. Liva SM, Voskuhl RR. Testosterone Acts Directly on CD4⁺ T Lymphocytes to Increase IL-10 Production. *The Journal of Immunology*. 2001;167(4):2060-7.
71. Ginaldi L, Loreto MF, Corsi MP, Modesti M, De Martinis M. Immunosenescence and infectious diseases. *Microbes and Infection*. 2001;3(10):851-7.
72. Carmen Giefing-Kro PB, Gunter Lepperdinger and Beatrix Grubeck-Loebenstien. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. 2015.
73. Lefevre N, Noyon B, Biarent D, Corazza F, Duchateau J, Casimir G. Sex Differences in Inflammatory Response and Acid-Base Balance in Prepubertal Children with Severe Sepsis. *Shock*. 2017;47(4):422-8.

74. Casimir GJ, Mulier S, Hanssens L, Zylberberg K, Duchateau J. Gender differences in inflammatory markers in children. *Shock*. 2010;33(3):258-62.
75. Casimir GJ, Mulier S, Hanssens L, Knoop C, Ferster A, Hofman B, et al. Chronic inflammatory diseases in children are more severe in girls. *Shock*. 2010;34(1):23-6.
76. Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(9):737-44.
77. Migeon BR. Why females are mosaics, x-chromosome inactivation, and sex differences in disease. *Gender Medicine*. 2007;4(2):97-105.
78. Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature*. 2005;434(7031):400-4.
79. Teijaro JR. Type I interferons in viral control and immune regulation. *Current Opinion in Virology*. 2016;16:31-40.
80. Markle JG, Fish EN. SeXX matters in immunity. *Trends Immunol*. 2014;35(3):97-104.
81. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Human Genomics*. 2019;13(1):2.
82. Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, Kono DH. Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:307-36.
83. Klein SL, Huber S. Sex Differences in Susceptibility to Viral Infection. In: Klein SL, Roberts C, editors. *Sex Hormones and Immunity to Infection*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 93-122.
84. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2003;2(3):119-25.
85. Kawai T, Akira S. Innate immune recognition of viral infection. *Nature Immunology*. 2006;7(2):131-7.
86. Klein SL. Sex and Gender Differences in Infection and Treatments for Infectious Diseases.
87. Klein SL, Pekosz A, Passaretti C, Anker M, Olukoya P. Sex, gender and influenza: World Health Organization, Geneva; 2010.
88. Chen KF, Gaydos C, Rothman RE. Update on emerging infections: news from the Centers for Disease Control and Prevention. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection--California, April-May, 2009. *Ann Emerg Med*. 2009;54(5):732-6.
89. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) Infection in Canada. *JAMA*. 2009;302(17):1872-9.
90. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(20):1925-34.
91. Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(5):338-49.
92. Pekosz A, Klein SL. Sex-based Biology and the Rational Design of Influenza Vaccination Strategies. *The Journal of Infectious Diseases*. 2014;209(suppl_3):S114-S9.
93. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, Klein SL. Sex and Gender Differences in the Outcomes of Vaccination over the Life Course. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2017;33(1):577-99.
94. Cook IF. Sexual dimorphism of humoral immunity with human vaccines. *Vaccine*. 2008;26(29):3551-5.

95. Lorenzo ME, Hodgson A, Robinson DP, Kaplan JB, Pekosz A, Klein SL. Antibody responses and cross protection against lethal influenza A viruses differ between the sexes in C57BL/6 mice. *Vaccine*. 2011;29(49):9246-55.
96. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine*. 2005;23(19):2470-6.
97. Guerra-Silveira F, Abad-Franch F. Sex Bias in Infectious Disease Epidemiology: Patterns and Processes. *PLOS ONE*. 2013;8(4):e62390.
98. Lotter H, Bernin H. Sex Bias in the Outcome of Human Tropical Infectious Diseases: Influence of Steroid Hormones. *The Journal of Infectious Diseases*. 2014;209(suppl_3):S107-S13.
99. Potluri T, Fink AL, Sylvia KE, Dhakal S, Vermillion MS, vom Steeg L, et al. Age-associated changes in the impact of sex steroids on influenza vaccine responses in males and females. *npj Vaccines*. 2019;4(1):29.
100. Jackson LA, Gaglani MJ, Keyserling HL, Balsler J, Bouveret N, Fries L, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine in healthy adults: a randomized, placebo-controlled trial over two influenza seasons. *BMC Infectious Diseases*. 2010;10(1):71.
101. Galdas PM, Cheater F, Marshall P. Men and health help-seeking behaviour: literature review. *Journal of Advanced Nursing*. 2005;49(6):616-23.
102. Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2013;31(17):2165-8.
103. Cook IF. Sex differences in injection site reactions with human vaccines. *Human Vaccines*. 2009;5(7):441-9.

Annexe I – Stratégie de recherche

PubMed

("influenza, human"[MeSH Terms] OR "influenzavirus a"[MeSH Terms] OR "influenzavirus b"[MeSH Terms] OR flu[Title/Abstract] OR influenza*[Title/Abstract] OR "influenza vaccines"[MeSH Terms]) AND ("Vaccines"[Mesh:noexp] OR "Vaccines, Attenuated"[Mesh] OR "Vaccines, Inactivated"[Mesh:noexp] OR "Vaccines, Subunit"[Mesh] OR "Vaccines, Synthetic"[Mesh] OR "Viral Vaccines"[Mesh:noexp] OR vaccin*[Title/Abstract] OR inocul*[Title/Abstract] OR immuni*[Title/Abstract] OR "immunization"[MeSH Terms] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR adjuvant*[Title/Abstract] OR immunostimul*[Title/Abstract] OR immunomodul*[Title/Abstract] OR immunotherap*[Title/Abstract] OR "influenza vaccines"[MeSH Terms]) AND ("Dose-Response Relationship, Immunologic"[Mesh] OR "immunogenicity, vaccine"[MeSH Terms] OR "immunity, humoral"[MeSH Terms] OR "adaptive immunity"[MeSH:noexp] OR "antibody formation"[MeSH:noexp] OR "safety"[MeSH:noexp] OR "immunology"[MeSH Subheading] OR "adverse effects"[MeSH Subheading] OR hemagglutin*[Title/Abstract] OR Microneutrali*[Title/Abstract] OR immunogen*[Title/Abstract] OR efficacy[Title/Abstract] OR effectiveness[Title/Abstract] OR adverse effect*[Title/Abstract] OR AEFI[Title/Abstract] OR SAE[Title/Abstract]) AND ("aged"[MeSH Terms] OR "age factors"[MeSH Terms] OR "middle aged"[MeSH Terms] OR "aged, 80 and over"[MeSH Terms] OR "young adult"[MeSH Terms] OR "adult"[MeSH Terms] OR adult*[Title/Abstract]) AND ("Sex Factors"[Mesh] OR ("Female"[Mesh] AND "Male"[Mesh]) OR ("Men"[Text Word] AND "women"[Text word]) OR "Sex Characteristics"[Mesh] OR "Sex Distribution"[Mesh] OR sex difference*[Text Word] OR gender difference* [Text Word])

Embase

1. exp influenza/
2. exp influenzavirus a/
3. exp Influenzavirus b/
4. Influenza virus/

5. flu.tw.
6. "influenza*".tw.
7. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8. vaccine/
9. live vaccine/
10. inactivated vaccine/
11. subunit vaccine/
12. recombinant vaccine/
13. virus vaccine/
14. exp immunization/
15. exp vaccination/
16. exp immunological adjuvant/
17. influenza vaccine/
18. "vaccin*".tw.
19. inocul*.tw.
20. immuni*.tw.
21. adjuvant*.tw.
22. immunostimul*.tw.
23. immunomodul*.tw.
24. immunotherap*.tw.
25. 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24

26. exp dose response/
27. vaccine immunogenicity/
28. exp humoral immunity/
29. adaptive immunity/
30. antibody production/
31. safety/
32. side effect.fs.
33. adverse drug reaction.fs.
34. hemagglutin*.tw.
35. Microneutrali*.tw.
36. immunogen*.tw.
37. efficacy.tw.
38. effectiveness.tw.
39. adverse effect*.tw.
40. AEFI.tw.
41. SAE.tw.
42. 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41
43. infant/
44. child/ or preschool child/ or school child/
45. adolescent/
46. 43 or 44 or 45

47. adult/ or aged/
48. 46 not 47
49. sex difference/
50. female/
51. male/
52. 50 and 51
53. (men and Women).tw.
54. sex ratio/
55. sex difference/
56. gender difference*.tw.
57. 49 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56
58. exp animal/ or nonhuman/
59. exp human/
60. 58 not 59
61. 7 and 25 and 42 and 57
62. 61 not 48
63. 62 not 60
64. limit 63 to yr="1990 -Current"
65. limit 64 to (english or french)
66. limit 65 to embase

Web of Science

#1	(TS=(influenza* OR flu OR influenza vaccin*)) AND LANGUAGE: (English OR French) AND DOCUMENT TYPES: (Article) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=1990-2018	79,043
#2	(TS=(Vaccin* OR inocul* OR immuni* OR adjuvant* OR immunostimul* OR immunomodul* OR immunotherap*)) AND LANGUAGE: (English OR French) AND DOCUMENT TYPES: (Article) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=1990-2018	602,492
#3	(TS=(hemagglutin* OR Microneutrali* OR immunogen* OR efficacy OR effectiveness OR adverse effect* OR adverse event* OR AEFI OR SAE OR antibod* OR safety OR reactogenicity)) AND LANGUAGE: (English OR French) AND DOCUMENT TYPES: (Article) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=1990-2018	2,102,751
#4	(TS=((Female AND Male) OR (Men AND women) OR sex OR gender OR sex factor* OR sex bias)) AND LANGUAGE: (English OR French) AND DOCUMENT TYPES: (Article) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=1990-2018	1,117,978
#5	#4 AND #3 AND #2 AND #1	618

CINAHL

((MH "Influenza") OR "influenza" OR (MH "Influenza A Virus") OR (MH "Influenza B Virus") OR (MH "Influenza Vaccine") OR (MH "Influenza, Human") OR (MH "Influenza, Seasonal") OR influenza* OR flu OR influenza vaccin*) **AND** ((MH "Immunization") OR "vaccination" OR (MH "Influenza Vaccine") OR (MH "Vaccines") OR (MH "Viral Vaccines") OR (MH "Attitude to Vaccines") OR (MH "Immunotherapy") OR (MH "Immunization, Secondary") OR Vaccin* OR inocul* OR immuni* OR adjuvant* OR immunostimul* OR immunomodul* OR immunotherap*) **AND** ((MH "Treatment Outcomes") OR "hemagglutin*" OR "Microneutrali*" OR "immunogen*" OR "efficacy" OR "effectiveness" OR "adverse effect*" OR "adverse event*" OR "AEFI" OR "SAE" OR "antibod*" OR "safety" OR "reactogenicity") **AND** ((MH "Gender Bias") OR "sex bias" OR (MH "Sex Factors") OR "Sex factors" OR ((MH "Male") AND (MH "Female"))) OR "sex differences" OR ("Female" AND "Male") OR ("Men" AND "women") OR "sex" OR "gender")

19900101-20181231; Language: English, French

ClinicalTrials.gov

immunogenicity OR efficacy OR safety OR reactogenicity OR adverse events OR adverse effects OR antibody titer | Studies With Results | Influenza, Human OR influenza, A OR influenza, B OR influenza vaccine | Adult, Senior
Study Start: from 01/01/1990

Annexe II

II.1 Immunogenicity Findings (Geometric mean titres and geometric mean fold rise)

Table IV. Immunogenicity Findings (Geometric mean titres and geometric mean fold rise)

Study	Group	Sex	H1N1			H3N2			B		
			Pre-vaccination	Post-vaccination	GMFR	Pre-vaccination	Post-vaccination	GMFR	Pre-vaccination	Post-vaccination	GMFR
Predominantly Young Healthy Adults											
Barrett, et al.		Females	NA								
		Males									
Coleman, et al.	[18 – 34 y]	Females	108 (72-166)	1022 (821-1274)	9.46	63 (44-95)	837 (665-1054)	13.29	158 (117-217)	837 (685-1033)	5.30
		Males	230 (119-493)	1200 (735-1959)	5.22	66 (32-162)	796 (488-1287)	12.06	138 (78-268)	1033 (692-1541)	7.49
	[35 – 59 y]	Females	63 (44-92)	567 (420-773)	9	32 (22-46)	412 (302-556)	12.90	151 (106-224)	659 (503-871)	4.36
		Males	44 (28-76)	493 (314-781)	11.20	22 (14-35)	518 (324-837)	23.55	187 (113-324)	916 (620-1339)	4.90
Jackson, et al.	Season 1	Females	NA	385.1 (344.4 – 430.7)	NA	NA	254.4 (227.7 – 284.2)	NA	NA	304.6 (275.8 – 336.4)	NA
		Males	NA	385.9 (334.6 - 445.1)	NA	NA	265.4 (231.0 - 305.0)	NA	NA	329.6 (291.3 - 373.0)	NA
	Season 2	Females	NA	318.6 (269.7 – 376.3)	NA	NA	168.3 (145.1 – 195.3)	NA	NA	296.8 (257.2 – 342.5)	NA
		Males	NA	414.2 (337.0 - 508.9)	NA	NA	141.9 (117.7 - 171.1)	NA	NA	290.9 (244.8 - 345.7)	NA
Nakaya, et al.	2007-2008	Females	22.97 (3.55 - 148.45)	242.49 (30.52 - 1927.08)	10,55	22.97 (3.93 - 134.06)	121.25 (25.39 - 579.02)	5.28	5.74 (3.90 - 8.43)	11.48 (3.74 - 35.28)	2
		Males	67.26 (23.39 - 193.37)	640.02 (105.68 - 3876.14)	9.5	33.63 (0.30 - 3741.96)	269.09 (23.32 - 3104.55)	8	11.89 (1.47 - 95.94)	28.28 (3.42 - 233.77)	2.38
	2008-2009	Females	16.66 (8.04 - 34.54)	74.37 (40.45 - 136.70)	4.46	9.29 (4.64 - 18.61)	49.78 (20.42 - 121.39)	5.36	13.38 (7.25 - 24.71)	24.89 (12.09 - 51.25)	1.86
		Males	68.58 (17.27 - 272.20)	117.57 (57.78 - 239.27)	1.71	8.57 (3.72 - 19.71)	58.78 (17.80 - 194.13)	6.86	27.21 (8.24 - 89.88)	46.66 (14.70 - 148.01)	1.71
Rivera, et al.	Arippal	Females	15 (14 – 17)	541 (498 – 588)	35 (32 – 39)	47 (42 51)	350 (328 – 374)	7.51 (6.8 – 8.3)	6.7 (6.5 – 7.0)	91 (84 – 97)	13 (12 – 14)
		Males	17 (15–20)	510 (452–575)	30 (26–35)	47 (40–54)	317 (282–358)	6.8 (5.8–8.0)	6.6 (6.2–7.0)	98 (87–110)	15 (13–17)
	Fluvirin	Females	15 (12 – 18)	704 (559 – 888)	48 (39 – 60)	44 (35 – 56)	733 (620 – 866)	17 (13 – 22)	6.7 (6.1 – 7.3)	101 (85 – 119)	15 (13 – 18)
		Males	20 (13–29)	1116 (887–1404)	57 (38 - 83)	46 (30 - 68)	565 (418–764)	12 (7.9–20)	7.2 (6–8.6)	94 (70–127)	13 (9.4– 18)
Medically Stable Older Adults											
Cook, et al.	IM	Females	NA	29.7	3.01	NA	110.7	5.85	NA	45.6	3.06
		Males	NA	19.3	2.19	NA	67.5	4.05	NA	38.77	2.60
	SC	Females	NA	18.4	2.18	NA	64.4	3.70	NA	38.0	2.49
		Males	NA	17.9	1.92	NA	63.5	3.81	NA	35.0	2.26
Falsey, et al.	HD	Females	NA	129 (122.2 – 136.1)	NA	NA	688.6 (650 – 729.6)	NA	NA	68.5 (65.1 – 72.1)	NA
		Males	NA	103.5 (98.0–109.2)	NA	NA	535.3 (503.2–569.3)	NA	NA	69.6 (66.1–73.3)	NA
	SD	Females	NA	71.5 (66.4 – 77.0)	NA	NA	382.8 (349.8 – 418.9)	NA	NA	52.5 (48.7 – 56.6)	NA
		Males	NA	62.5 (57.5–68.0)	NA	NA	1.280 (.4 - 252.8–311.1)	NA	NA	52.1 (47.9–56.7)	NA
Moynihan, et al.		Females	NA								
		Males	NA								
Nakaya, et al.	2010-2011	Females	30.02	92.67	3.09	20.36	103.75	5.10	13.12	226.27	17.25

		Males	17.27	153.73	8.90	16.63	111.64	6.71	17.04	295.40	17.33
Strindhall, et al.		Females	18.6	62.8	3.74	9.2	19.1	2.08	11.7	35.8	3.06
		Males	17.6	52.6	2.99	7.8	20	2.56	10.7	28.3	2.64
Predominantly Healthy Adults (All ages)											
Gorse, et al.	IIV4-ID	Females	63.7 (55.7 - 72.9)	535 (485 - 590)	8.4	52.8 (47.2 - 59.2)	335 (306 - 367)	6.34	B1: 22 (20.5 - 23.7) B2: 26 (23.9 - 28.4)	B1: 104 (96.4 - 112) B2: 128 (118 - 138)	B1: 4.73 B2: 4.92
		Males	67 (56.3 - 79.6)	670 (598 - 751)	10	51.4 (43.7 - 60.3)	428 (380 - 482)	8.33	B1: 20.9 (19 - 23.1) B2: 27.6 (24.6 - 31.1)	B1: 104 (94.2 - 114) B2: 148 (135 - 161)	B1: 4.98 B2: 5.36
	IIV3-ID1	Females	64 (53.2 - 77)	637 (553 - 735)	9.95	53.4 (45.1 - 63.3)	352 (308 - 402)	6.59	B1: 22.5 (20.3 - 25) B2: 29.2 (25.8 - 33)	B1: 87.6 (78.7 - 97.6) B2: 63.2 (56.4 - 70.9)	B1: 3.9 B2: 2.16
		Males	65.8 (50.8 - 85.3)	904 (770 - 1060)	13.74	61.3 (48.6 - 77.2)	534 (440 - 647)	8.71	B1: 28.6 (24.7 - 33) B2: 30.1 (25.5 - 35.5)	B1: 102 (89.1 - 117) B2: 71.2 (61.9 - 81.9)	B1: 3.57 B2: 2.37
	IIV3-ID2	Females	70.5 (58.6 - 84.7)	595 (517 - 684)	8.44	54.7 (46.1 - 65)	384 (335 - 440)	7.02	B1: 21.5 (19.5 - 23.8) B2: 24.9 (22.2 - 28.1)	B1: 49.6 (44.2 - 55.6) B2: 118 (105 - 133)	B1: 2.31 B2: 4.74
		Males	60.4 (47 - 77.6)	702 (592 - 834)	11.62	56.9 (45.3 - 71.6)	565 (479 - 666)	9.93	B1: 23.5 (20.4 - 27.2) B2: 25.7 (21.5 - 30.7)	B1: 63.4 (54.9 - 73.3) B2: 152 (131 - 177)	B1: 2.70 B2: 5.91
Govaert, et al.	Vaccinated in the 2 previous seasons	Females	35	47	1.34	39	112	2.87	B1: 146 B2: 100	B1: 113 B2: 68	B1: 0.77 B2: 0.68
		Males	25	36	1.44	29	112	3.86	B1: 128 B2: 158	B1: 79 B2: 48	B1: 0.62 B2: 0.30
	Not vaccinated in the 2 previous seasons	Females	6	83	13.83	7	260	37.14	B1: 13 B2: 13	B1: 233 B2: 202	B1: 17.92 B2: 15.54
		Males	6	76	12.67	8	221	27.63	B1: 18 B2: 18	B1: 196 B2: 190	B1: 18.89 B2: 10.56
Hagihara, et al.		Females	10	77	7.6	10	71	7.3	20	102	5.1
		Males	11	87	7.8	8	45	5.9	21	90	4.3
Looker et al.		Females	16.64 (13.56 - 20.43)	314.47 (254.91 - 387.95)	18.89	26.21 (21.35, 32.17)	148.88 (115.21 - 192.40)	5.68	9.36 (8.28 - 10.58)	35.32 (29.26 - 42.64)	3.77
		Males	15.63 (12.62 - 19.36)	371.94 (302.11 - 457.92)	23.8	16.53 (13.46 - 20.31)	154.10 (118.46 - 200.47)	9.32	8.16 (7.26 - 9.17)	54.47 (44.92 - 66.05)	6.68
Olafsdottir, et al.	S1	Females	47 (40.31-54.81)	172.4 (151-197)	3.67	48.08 (41.16-56.15)	202.8 (177.9-231.2)	4.22	27.34 (23.85-31.34)	123.4 (108.7-140.2)	4.51
		Males	56.87 (45.94-70.39)	194 (165.5-227.5)	3.41	52.91 (42.42-66.03)	231.4 (198.3-270)	4.37	33.63 (27.76-40.75)	118.9 (99.83-141.6)	3.54
	S2	Females	49.44 (43.02-56.83)	183.8 (164.5-205.3)	3.72	72.07 (62.48-83.15)	275.4 (246.3-308)	3.82	10.62 (9.55-11.81)	30.78 (26.95-35.16)	2.90
		Males	59.96 (52.1-69.01)	190.9 (171.5-212.6)	3.18	78.24 (67.9-90.16)	309.7 (279.3-343)	3.96	13.59 (12.09-15.28)	41.57 (36.84-46.91)	3.06
	S3	Females	36.44 (30.97-42.86)	115.7 (101.3-132.1)	3.18	25.92 (22.2-30.26)	170.6 (146.6-198.7)	6.58	7.39 (6.72-8.11)	13.93 (12.07-16.08)	1.88
		Males	40.39 (34.88-46.77)	103.9 (91.48-118)	2.57	24.63 (21.29-28.49)	142.2 (124.2-162.7)	5.77	7.69 (1.02-8.42)	13.93 (12.25-15.84)	1.81
Adults with underlying medical conditions											
Fraund, et al.	Cardiac Transplant Recipients	Females	NA								
		Males									
Hagihara, et al.	IBD patients	Females	10	77	7.6	10	71	7.3	20	102	5.1
		Males	11	87	7.8	8	45	5.9	21	90	4.3
Hara, et al.	Severe Motor and Intellectual Disability	Females	17	36	2.2	NA					
		Males	15	24	1.6						
Rapezzi, et al.	Chronic lymphoproliferative disorders and Multiple myeloma	Females	15.1	62.73	4.15	14.1	65.34	4.63	13.73	45.27	3.30
		Males	8.54	36.97	4.33	14.69	61.91	4.21	12.66	46.54	3.68

II.2 Safety Findings (comparing females vs. males)

Table V. Safety findings (comparing females vs. males)

Study	Summary of safety findings			
	Local reactions	Systemic reactions	Any AEFIs	SAEs
Ambrose and Wu		Runny nose: 41% vs. 5% Headache: 45% vs. 31% Sore throat: 26% vs. 19% Tiredness/weakness: 25% vs. 20% Muscle aches: 17% vs. 13% Cough: 13% vs. 11% Chills: 9% vs. 5% Fever (>100F): 1.4% vs. 0.8%		
Boulianne, et al.		Incidence of ORS in Quebec population: 66% vs. 34%, aOR _{F=1} : 2.1 (1.1 - 4.2)		
Burwen, et al.				Incidence of definite, probable, possible GBS (n=22,033,495 person-periods) Females: 3.62 per 100000 person-year Males: 6.01 per 100000 person-year
Coleman, et al.	Site injection pain: (F>M*) RR _{F=1} = 1.99 (1.26, 3.14)			
Coleman, et al.		Moderate to severe systemic reactions: 15% vs. 7.3% (F>M*)		
Cook, et al.	Local reactions: F>M* IM: 11.35% vs. 10.53% SC: 48.57% vs. 17.42% Systemic Reactions: F>M* IM: 8.11% vs. 3.51% SC: 13.71% vs. 3.37%			
D'Alessandro, et al.			Any AEFIs: 6.5% vs. 6.8% F=M	
De Serres, et al.		ORS attack rate in Total: 5.3% vs. 4.8% Fluviral: 5.6% vs. 5.6% Vaxigrip: 5.1% vs. 4.1%		
Dunkle, et al. ¹	Local reactions: F>M*	Systemic reactions: F>M*		
Gauthey, et al. ²¹	aOR _{M=1} = 0.55 [0.40 - 0.76] Adjusted for Age, vaccine type, injection site, administration route, vaccination history	aOR _{M=1} = 0.87 [0.61 - 1.25] Adjusted for Age, vaccine type, injection site, administration route, vaccination history		
Gorse, et al. ⁶	(F vs M) IIV4-ID Injection site: Pain: 61.3% vs. 43.6% (F>M*) Pruritus: 57.3% vs. 40.5% (F>M*) Erythema: 40.2% vs. 30.9% (F>M*) Swelling: 21.4% vs. 16.3% (0.0546)	IIV4-ID Myalgia: 37.4% vs. 28.7% (F>M*) Headache: 38% vs. 25.3% (F>M*) Malaise: 31% vs. 22.4% (F>M*) Shivering: 10.5% vs. 13.1% (0.3271) Fever: 1% vs. 0.7% (0.7925) IIV3-ID1		

	<p>Induration: 20.9% vs. 10.8% vs (F>M*) Ecchymosis: 2.7% vs. 2.4% (0.9038) IIV3-ID1 Injection site: Pain: 58.3% vs. 38.3% (F>M*) Pruritus: 50% vs. 32.7% (F>M*) Erythema: 36.1% vs. 30.9% (0.3117) Swelling: 16.5% vs. 12% (0.2256) Induration: 16.3% vs. 9.3% (F>M*) Ecchymosis: 2.4% vs. 0.9% (0.3949) IIV3-ID2 Injection site: Pain: 57.7% vs. 40% (F>M*) Pruritus: 47.4% vs. 37.5% (0.1287) Erythema: 34.4% vs. 28.3% (0.1966) Swelling: 16.4% vs. 11.7% (0.1986) Induration: 12.2% vs. 9.6% (0.4728) Ecchymosis: 1.9% vs. 1.6% (0.9294)</p>	<p>Myalgia: 32.5% vs. 23.8% (F>M*) Headache: 36.7% vs. 23.1% (F>M*) Malaise: 29.4% vs. 21.6% (0.0659) Shivering: 11.3% vs. 9% (0.5061) Fever: 0.8% vs. 0.6% (1.000) IIV3-ID2 Myalgia: 32.7% vs. 28.6% (0.4259) Headache: 37.7% vs. 25.7% (F>M*) Malaise : 34% vs. 24.4% vs 34% (F>M*) Shivering: 13.4% vs. 7.6% (0.0602) Fever: 0.6% vs. 0.3% (1.000)</p>		
Govaert, et al. ⁴			30% vs. 15%	
Hajiabdolbaghi, et al. ¹³			F = M	
Hajiabdolbaghi, et al. ²	(OR 95% CI) OR _{F=1} = 2.89 (1.54-5.42)	(OR 95% CI) OR _{F=1} = 1.62 (0.86-3.06)	(OR 95% CI) OR _{F=1} = 1.97 (1.13 - 3.46)	
Honkanen, et al. ³	F>M*	Fever: F = M		
Jackson, et al. ¹⁸	<p>Moderate to severe tenderness: aOR_{F=1} = 3.98 (2.07–7.69) Moderate to severe pain: aOR_{F=1} = 4.29 (1.73–10.66) Over 1" redness and/or swelling: aOR_{F=1} = 2.45 (1.05–5.72) (Adjusted for Device, dose, age, BMI)</p>			
Lasky, et al. ¹⁹				<p>GBS: F=M RR_M = 1.9 (1.0-3.7) RR_F = 1.5 (0.7-3.1)</p>
McEvoy ²⁴	<p>Females vs males: Local: 13% vs. 6.9%</p>	<p>10.3% vs. 8.1% Systemic reactions were at least one of ILI, fever, headache, sore throat, runny nose, fatigue.</p>	<p>OR for AEFIs occurring in the 48h OR_{F=1} 1.64 [1.22 - 2.22] (p<0.001) 18.6% vs 12.2%</p>	
Naz, et al. ¹¹			<p>Any AEFIs: F=M 35.8% vs. 36.3% (P= 0.929)</p>	
Phengxay, et al. ⁸			<p>Any AEFIs: (% , 95% CI) (F>M) Females = 13.6% (11.1-16.2) Males = 9.3% (6.0-12.6)</p>	
Robb, et al. ²²	<p>Soreness: 0.27 vs. 0.16 (p = 0.1056)</p>	<p>Temperature > 100F: 0.15 vs. 0.07 (0.0793) Weakness: 0.04 vs. 0.03</p>	<p>Rates: Any symptom: 0.5 vs. 0.36 (p=0.08)</p>	

		Myalgias: 0.23 vs. 0.15 Chills: 0.15 vs. 0.1 Nausea: 0.08 vs. 0.06 Other symptoms: 0.39 vs. 0.26	RR _{F=1} = 1.398 [0.776 - 4.049]	
Scheifele, et al. ¹⁷		Vaccine attributable-risk for ORS: 2.7% vs. 3.2%	Occurrence of AEFIs 24h after vaccine administration: F>M (injection-site redness, swelling and pain, reduced arm mobility, headache, and fatigue.)	
Spila-Alegiani, et al. ²⁰			Any AEFIs occurring 72h after vaccination: OR _{F=1} = 1.9 (1.8 - 2.0)	
van Balveren-Slingerland, et al. ²³			Occurrence of at least 1 AEFI, in the 5 days following immunization: F>M* 48.6% vs. 21.9% OR: 2.55 [1.98 - 3.27] (p<0.001) - Adjusted for age, allergy/ immunodeficiency	
Zheng, et al. ⁵			Total reactions in Leprosy group: 0% vs. 6.7% Total reactions in Control Group: 14.3% vs. 17.1%	

*Statistically significant results

II.3 Risk of Bias

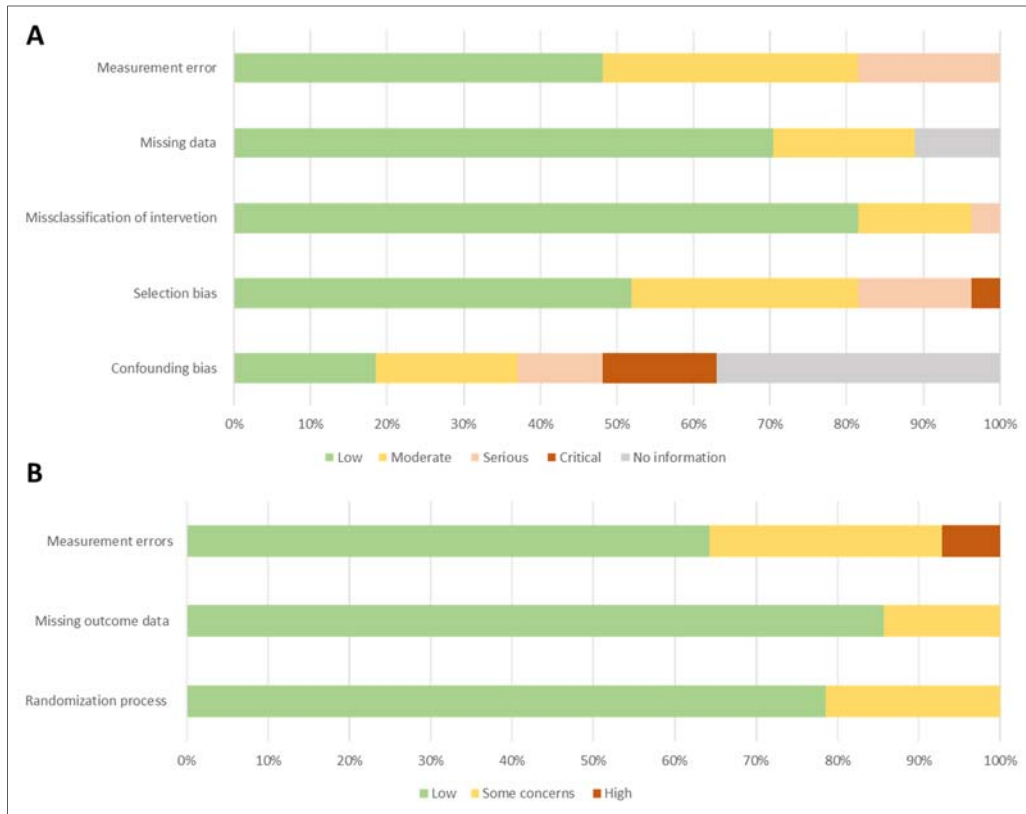


Figure 8. Overall results of the risk of bias assessment. A: Risk of bias assessment for observational studies; B: Risk of bias assessment for randomized studies.