



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

**RECOMMANDATION
VACCINALE**

Utilisation du
vaccin contre la
grippe saisonnière
INFLUVAC TETRA
chez les enfants
âgés de 6 à 35
mois

Validé par le Collège le 21 octobre 2021

Table des figures

Figure 1. Participants à l'essai clinique INFQ3003 et les étapes de cet essai	10
---	----

Table des tableaux

Tableau 1. Stratification par âge des participants randomisés dans les deux groupes de l'essai clinique	9
Tableau 2. Calendrier de l'essai clinique INFQ3003, y compris les visites de primovaccination et de revaccination (informations sur la revaccination pour le sous-groupe de participants recrutés pour la troisième dose).....	10
Tableau 3. Détails de l'essai clinique fournis dans le dossier clinique	11
Tableau 4. Résultats pour l'efficacité du vaccin : la première apparition d'une maladie grippale A et/ou B confirmée par RT-PCR, quelle que soit sa gravité, due à une souche de grippe saisonnière en circulation	13
Tableau 5. Résultats pour l'efficacité du vaccin : première apparition d'une maladie grippale A et/ou B confirmée par RT-PCR, quelle que soit sa gravité, due à des souches grippales antigéniquement concordantes	13
Tableau 6. Moyennes géométriques des titres d'anticorps avant et après la vaccination contre les souches A et B du virus de la grippe : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata	14
Tableau 7. Moyennes géométriques des titres d'anticorps de neutralisation du virus (VN) avant et après la vaccination contre les souches de grippe A et B : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata	15
Tableau 8. Moyennes géométriques des titres d'anticorps d'inhibition de la neuraminidase (NI) avant et après la vaccination contre les souches de grippe A et B : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata	15
Tableau 9. Augmentation des moyennes géométriques des titres d'anticorps IH contre les souches de grippe A et B après la vaccination : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata	15
Tableau 10. Augmentations moyennes géométriques des titres d'anticorps VN contre les souches de grippe A et B après la vaccination : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata	16
Tableau 11. Augmentation des moyennes géométriques des titres d'anticorps NI contre les souches A et B de la grippe après la vaccination : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata	16
Tableau 12. Taux de séroconversion basés sur les titres d'anticorps IH contre les souches de grippe A et B : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata	16
Tableau 13. Taux de séroconversion basés sur les titres d'anticorps VN contre les souches de grippe A et B : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata	17
Tableau 14. Taux de séroconversion basés sur les titres d'anticorps NI contre les souches de grippe A et B : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata	17
Tableau 15. Moyennes géométriques des titres d'anticorps avant et après la revaccination contre les souches A et B du virus de la grippe : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata	18

Tableau 16. Résultats de l'essai clinique INFQ3003 concernant la tolérance du vaccin INFLUVAC TETRA chez les nourrissons et les jeunes enfants, par rapport aux vaccins contrôles non grippaux.....	19
Tableau 17. Résultats de l'essai clinique INFQ3003 concernant les TEAE liés au vaccin de l'étude pendant la période de primovaccination signalés après la vaccination avec INFLUVAC TETRA chez les nourrissons et les jeunes enfants, par rapport aux vaccins contrôles non grippaux.....	20
Tableau 18. Résumé général de l'échantillon de tolérance des événements indésirables de la période de revaccination (participants revaccinés avec INFLUVAC TETRA)	21

Descriptif de la publication

Titre	Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière INFLUVAC TETRA chez les enfants âgés de 6 à 35 mois
Méthode de travail	AVIVAC
Objectif(s)	Définir la place du vaccin INFLUVAC TETRA du laboratoire MYLAN MEDICAL SAS dans la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	MYLAN MEDICAL SAS
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Dominic Thorrington
Auteurs	Dominic Thorrington
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 21 octobre 2021

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

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – octobre 2021 – ISBN :

Sommaire

Préambule	6
1. Introduction	7
2. Examen du dossier clinique	9
2.1. Efficacité vaccinale	12
2.2. Immunogénicité	14
2.2.1. Résultats d'immunogénicité après la primovaccination	14
2.2.2. Réponse immune après revaccination	17
2.3. Tolérance	18
2.3.1. Données sur la tolérance du vaccin provenant de l'essai clinique, primovaccination	18
2.3.2. Données sur la tolérance du vaccin provenant de l'essai clinique, période de revaccination	21
2.3.3. Tolérance post-commercialisation	22
3. Recommandations	24
Table des annexes	26
Références bibliographiques	28
Abréviations et acronymes	29

Préambule

Le vaccin INFLUVAC TETRA (MYLAN MEDICAL SAS) a reçu une nouvelle autorisation de mise sur le marché (AMM) le 3 mai 2021, étendant ses indications aux enfants à partir de 6 mois. Le vaccin est désormais indiqué pour tous les âges à partir de 6 mois. Ce rapport présente les recommandations d'utilisation de ce vaccin chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 mois à 35 mois, ainsi que les arguments de ces recommandations après examen du dossier clinique et des données post-commercialisation disponibles.

1. Introduction

Le vaccin INFLUVAC TETRA (laboratoire MYLAN MEDICAL SAS) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 3 mai 2021 pour la prévention chez les enfants à partir de l'âge de 6 mois de la grippe causée par les deux sous-types viraux de la grippe A et les deux types viraux de la grippe B contenus dans le vaccin.

Initialement, INFLUVAC TETRA était indiqué pour la prévention de la grippe chez les adultes à partir de 18 ans, l'indication a été étendue à tous les enfants âgés de 3 ans et plus le 26 octobre 2018.

Il s'agit d'un vaccin grippal à antigènes de surface quadrivalent inactivé injectable. Il contient quatre souches de virus grippal : deux de type A (H1N1 et H3N2) et deux de type B (appartenant aux lignées Yamagata et Victoria), soit une souche de virus B supplémentaire par rapport à la formulation trivalente de ce vaccin (INFLUVAC).

Deux autres vaccins grippaux quadrivalents injectables sont autorisés en France pour l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de l'âge de 6 mois, les vaccins FLUARIXTETRA (1) et VAXIGRIPTETRA (2). Il existe un troisième vaccin, le vaccin FLUCELVAX TETRA (3), indiqué dans la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans, mais il n'est pas commercialisé en France. Les enfants de moins de 9 ans qui reçoivent leur première vaccination contre la grippe doivent recevoir deux doses de 0,5ml à un mois d'intervalle. Pour chaque vaccination antigrippale suivante, ils ne doivent recevoir qu'une seule dose.

En pédiatrie, bien que le poids des virus grippaux de type B soit en moyenne inférieure à celui des virus de type A, il est nécessaire de disposer de vaccins quadrivalents injectables pour la vaccination des populations recommandées compte tenu de l'évolution divergente des deux lignées de virus B.

La HAS a pris en compte les données d'efficacité vaccinale, d'immunogénicité et de tolérance disponibles pour ce vaccin afin de se prononcer sur son utilisation éventuelle dans le cadre de la stratégie vaccinale existante vis-à-vis de la prévention de la grippe saisonnière. Pour rappel, cette stratégie consiste à protéger les populations les plus à risque de décès et de complications graves de la grippe grâce à la vaccination.

La vaccination contre la grippe est recommandée :

- pour les personnes âgées de 65 ans et plus ;
- pour les femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse ;
- les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivantes :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
 - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
 - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique ;
 - dysplasies broncho-pulmonaires ;
 - mucoviscidose ;
 - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
 - insuffisances cardiaques graves ;

- valvulopathies graves ;
- troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
- maladies des coronaires ;
- antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
- formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie et maladie de Charcot) ;
- paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
- néphropathies chroniques graves ;
- syndromes néphrotiques ;
- drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
- diabète de type 1 et de type 2 ;
- maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;
- déficits immunitaires primitifs ou acquis :
 - pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires,
 - maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur,
 - personnes infectées par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique ;
- les personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m² , sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;
- les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée ainsi que l'entourage des personnes immunodéprimées.

Recommandations pour les professionnels

- Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère ;
- Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

2. Examen du dossier clinique

Pour accompagner la demande d'extension de l'indication du vaccin INFLUVAC TETRA aux nourrissons âgés de 6 mois à 35 mois, l'industriel a mené un essai clinique pour évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance du vaccin dans cette population. L'essai clinique INFQ3003 a été mené dans plusieurs pays (Bulgarie, Danemark, Espagne, Estonie, Hongrie, Italie, Lituanie, Malaisie, Philippines, République tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Thaïlande et Vietnam) avec un total de 2007 participants âgés de 6 à 35 mois ont été recrutés (Tableau 1).

Les résultats de l'essai clinique ont été tirés du dossier clinique soumis et du registre des essais cliniques de l'Union européenne qui a publié des résultats détaillés sur tous les aspects du dossier (4).

Tableau 1. Stratification par âge des participants randomisés dans les deux groupes de l'essai clinique

Groupe d'âge	INFLUVAC TETRA	Contrôle	Total
6 à 11 mois	200	195	395
12 à 18 mois	291	281	572
19 à 24 mois	216	217	433
25 à 35 mois	302	305	607
Total	1009	998	2007

Deux mille sept sujets ont été randomisés dans l'étude, dont 1009 dans le groupe vacciné avec INFLUVAC TETRA et 998 dans le groupe vaccin non grippal (contrôle). 50,6 % des sujets étaient des filles et 49,4% des garçons. Deux mille sujets ont été vaccinés et 1966 sujets (98,0 %) ont été inclus dans l'échantillon per-protocole.

Parmi les 41 sujets non inclus dans l'analyse per-protocole, 28 n'ont pas reçu la seconde vaccination, 7 ont été exclus de l'échantillon « Full Analysis », 2 ont bénéficié d'une revaccination réalisée trop tôt, 2 ne remplissaient pas les critères d'inclusion, 1 s'est vu assigner le mauvais kit de vaccination et 1 présentait un critère d'exclusion.

Neuf cent quatre-vingt-six participants ont reçu les deux doses du vaccin INFLUVAC TETRA et 975 participants ont reçu les deux doses de leurs vaccins de contrôle non grippal. Parmi les participants qui ont terminé le calendrier de vaccination du vaccin INFLUVAC TETRA, 334 ont été recrutés pour être vaccinés une seconde fois lors d'une saison grippale ultérieure (Figure 1). Le calendrier de l'étude est présenté dans le Tableau 2.

Figure 1. Participants à l'essai clinique INFQ3003 et les étapes de cet essai

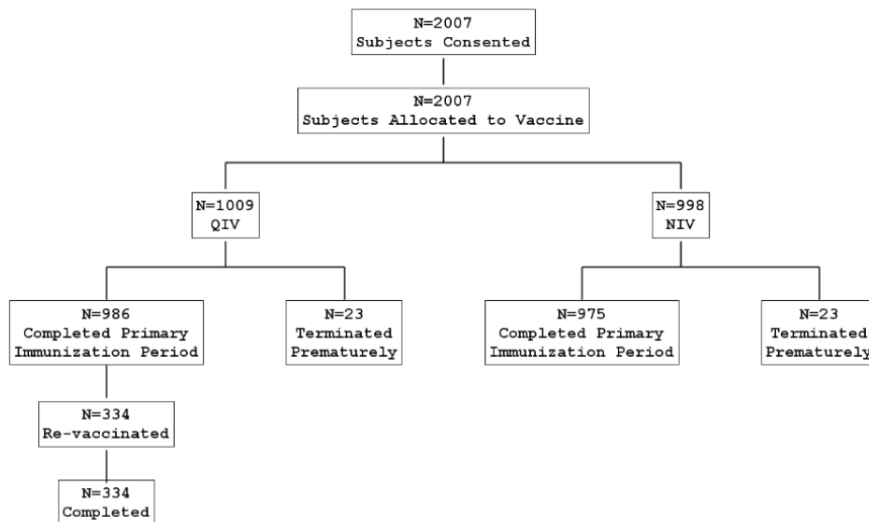


Tableau 2. Calendrier de l'essai clinique INFQ3003, y compris les visites de primovaccination et de revaccination (informations sur la revaccination pour le sous-groupe de participants recrutés pour la troisième dose)

	Visite	Jour	Objectifs de la visite
Primovaccination	1	0	Échantillons d'immunogénicité de pré-vaccination Administration de la 1ère dose
	2	28 à 33	Administration de la 2ème dose
	3	56 à 66	Suivi de la primovaccination
Revaccination	4	365+	Échantillons d'immunogénicité avant de la revaccination Administration de la 3ème dose (la revaccination)
	5	393+	Suivi de la revaccination

L'essai a été mené sur 3 saisons grippales (hémisphère nord 2017 à 2018, hémisphère nord 2018 à 2019 et hémisphère sud 2019). Les participants ont été randomisés pour recevoir deux doses du vaccin INFLUVAC TETRA avec un intervalle de 28 à 33 jours, ou deux doses d'un vaccin non grippal avec le même intervalle entre les doses dans le groupe contrôle.

Le vaccin non grippal pour le groupe contrôle était, en fonction de l'âge du participant et des programmes de vaccination infantile de routine dans chacun des pays respectifs:

- Chez les nourrissons âgées de 6 à 11 mois :
 - Un vaccin conjugué antipneumococcique, ou
 - Un vaccin conjugué contre le méningocoque du groupe C.
- Chez les nourrissons et enfants âgées de 12 à 35 mois :
 - Un vaccin contre l'hépatite A, ou
 - Un vaccin contre l'encéphalite à tiques, ou
 - Un vaccin contre la varicelle.

Le Tableau 3 présente plus d'informations sur l'essai clinique INFQ3003 qui ont été soumises dans le dossier clinique.

Tableau 3. Détails de l'essai clinique fournis dans le dossier clinique

Référence	Etude INFQ3003
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité vaccinale absolue d'un vaccin antigrippal quadrivalent sur la prévention d'une infection grippale symptomatique due à n'importe quelle souche de grippe saisonnière circulante comparée à celle de vaccins non antigrippaux chez des sujets âgés de 6 à 35 mois.
Type de l'étude	Etude de phase III, randomisée, multicentrique (56 centres en Europe et en Asie), en groupes parallèles, en simple aveugle (observateur), contrôlée versus vaccins non antigrippaux. L'étude était stratifiée selon les groupes d'âge de 6 à 11 mois, 12 à 18 mois, 19 à 24 mois, et 25 à 35 mois. L'étude comportait 2 cohortes (1 et 2) et a été réalisée sur 3 saisons grippales (Hémisphère nord 2017 à 2018 et 2018 à 2019 et hémisphère sud 2019).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1er patient inclus 01 septembre 2017 - dernier patient, dernière visite 31 janvier 2020) : Etude conduite dans 56 centres dans 11 pays européens (Bulgarie, République Tchèque, Danemark, Estonie, Hongrie, Italie, Lituanie, Roumanie Slovaquie, Slovénie et Espagne) et 4 pays asiatiques (Thaïlande, Philippines, Malaisie et Vietnam)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - enfants de sexe masculin ou féminin - âgés de 6 à 35 mois - ayant un état de santé stable
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - antérieurement vaccinés par un vaccin antigrippal - ayant déjà présenté un épisode de grippe confirmé par un test de laboratoire
Schéma de l'étude	<p>Visite 1 (J1) : sélection, signature du consentement et injection de la première dose de vaccin</p> <p>Visite 2 (28 à 33 jours après la visite 1) : deuxième dose de vaccin.</p> <p>Visite 3 (28 à 33 jours après la visite 2) : recueil des données de suivi clinique et biologique.</p> <p>Visite de suivi de tolérance (6 à 8 mois après la première vaccination)</p> <p>Cohorte 1 (année 2) revaccination en ouvert (patients traités par INFLUVAC TETRA lors de la première saison):</p> <p>Visite 4 (approximativement 12 mois après la première injection). Le suivi est réalisé de manière identique à la première année.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :</p> <p>Groupe INFLUVAC TETRA :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 doses de 0,5 ml du vaccin INFLUVAC TETRA, délivrées par injection intramusculaire avec un délai de 28 à 33 jours, contenant 15 µg HA de chacune des souches virales recommandées par l'OMS : - pour la saison 2017 à 2018 de l'hémisphère nord (cohorte 1) - pour la saison 2018 à 2019 de l'hémisphère nord et la saison 2019 de l'hémisphère sud (cohorte 2) <p>Groupe Vaccins non antigrippal (contrôle) :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> – 2 doses de 0,5 ml d'un vaccin non antigrippal, délivrées par injection intramusculaire avec un délai de 28 à 33 jours, – En fonction de leur âge, les sujets ont reçu lors de la première injection à J1 soit un vaccin conjugué anti-méningococcique du groupe C (entre 6 et 11 mois), soit un vaccin anti hépatite A, ou contre l'encéphalite à tiques, ou antivaricelleux (entre 12 et 35 mois). <p>Durée du traitement :</p> <p>Cohorte 1 (saison 2017 à 2018 hémisphère nord) : 2 doses (visite 1 et visite 2).</p> <p>Cohorte 1 (saison 2018 à 2019 hémisphère nord) : revaccination 1 dose (visite 4).</p> <p>Cohorte 2 (saison 2018 à 2019 hémisphère nord et 2019 hémisphère sud) : 2 doses (visite 1 et visite 2).</p>
Critère de jugement principal	Premier épisode de grippe A ou B, quelle que soit la souche grippale saisonnière circulante et la sévérité, confirmée par RT-PCR survenant entre 28 jours après la seconde administration vaccinale et la fin de la période de surveillance grippale.
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> – Premier épisode de grippe A ou B, quelle que soit la souche grippale saisonnière circulante et la sévérité, confirmée par culture cellulaire survenant entre 28 jours après la seconde administration vaccinale et la fin de la période de surveillance grippale. – Moyennes géométriques post-vaccination des titres en anticorps anti-hémagglutinine (IH) [population complète], des titres de réaction de neutralisation (NI) et d'anticorps inhibiteurs de la neuraminidase (IN) [sous population randomisée] et évolution par rapport à la valeur initiale. – Taux de séroconversion en titres d'hémagglutinine et multiplication des titres en IH [population complète], de réaction de neutralisation (NI) et d'anticorps inhibiteurs de la neuraminidase (IN) [sous population randomisée] concernant les souches vaccinales. – Paramètres d'immunité à médiation cellulaire et évolution par rapport à l'état initial [échantillon dans 2 centres]. – Données médico économiques : Nombre de consultations, d'arrêt de travail des parents, de jours de soin ou d'absence scolaire en lien avec une infection confirmée par RT-PCR.
Taille de l'échantillon	Sur la base d'un taux d'incidence de la grippe $\geq 3,5$ % et d'une efficacité vaccinale $\geq 60\%$ un échantillon de 2000 sujets est nécessaire.
Méthode d'analyse des résultats	Les analyses ont été réalisées sur la base de l'échantillon « Full Analysis (FA) » : Tous les sujets du « Safety sample » et présentant des données du critère d'efficacité principal.
Principaux amendements au protocole	Afin d'atteindre le nombre de sujets défini, la période de recrutement de la cohorte 2 a été étendue à une saison grippale complémentaire (saison grippale 2019) dans les pays asiatiques.

2.1. Efficacité vaccinale

Le critère d'évaluation principal était la première apparition d'une maladie grippale A et/ou B confirmée par RT-PCR, quelle que soit sa gravité, due à une souche de grippe saisonnière circulante, survenant

entre 28 jours après l'administration du second vaccin et la fin de la période de surveillance de la grippe par la primovaccination (Tableau 4). Le nombre de sujets présentant une infection par la grippe A et/ou B confirmée par RT-PCR, due à une souche circulante quelconque, est présenté pour l'échantillon du « Full Analysis » (FA). L'analyse a exclu les sujets qui n'ont pas reçu la seconde vaccination, ceux qui ont abandonné ou se sont retirés avant 28 jours après la seconde vaccination, et ceux dont la première apparition de la grippe confirmée par RT-PCR a eu lieu entre la première vaccination et 28 jours après la seconde vaccination.

L'analyse a exclu les sujets qui n'ont pas reçu la seconde vaccination, ceux qui ont abandonné ou se sont retirés avant 28 jours après la seconde vaccination, et ceux dont la première apparition de la grippe confirmée par RT-PCR a eu lieu entre la première vaccination et 28 jours après la seconde vaccination. La taille de la cohorte a été réduite de 2007 à 1972 :

- Sept personnes n'ont pas eu de rendez-vous de tolérance post-vaccinale, ou n'ont pas eu l'ensemble des données pour l'estimation de l'efficacité ;
- Vingt-huit autres personnes n'ont pas reçu la deuxième dose (bien que la raison n'en soit pas précisée).

Ces personnes perdues de vue sont réparties dans les deux groupes vaccin INFLUVAC TETRA et contrôle. Ces éléments ne remettent pas en cause les résultats d'efficacité vaccinale.

Tableau 4. Résultats pour l'efficacité du vaccin : la première apparition d'une maladie grippale A et/ou B confirmée par RT-PCR, quelle que soit sa gravité, due à une souche de grippe saisonnière en circulation

	INFLUVAC TETRA	Contrôle
Nombre de participants analysés	991	981
Nombre de tests positifs pour la grippe	59	117
Efficacité vaccinale relative	0,54 [IC 95% : 0,37 à 0,66]	

Un critère secondaire évaluait la première apparition d'une maladie grippale A et/ou B confirmée par RT-PCR, quelle qu'en soit la gravité, due à des souches grippales appariées sur le plan antigénique, survenant entre 28 jours après l'administration du second vaccin et la fin de la période de surveillance de la grippe de la primovaccination (Tableau 5). Le nombre de sujets présentant une infection par le virus de la grippe A et/ou B confirmée par RT-PCR et due à des souches antigéniques concordantes est présenté pour l'échantillon FA. L'analyse a exclu les sujets qui n'ont pas reçu la seconde vaccination, ceux qui ont abandonné ou se sont retirés avant 28 jours après la seconde vaccination, et ceux dont la première apparition de la grippe confirmée par RT-PCR a eu lieu entre la première vaccination et 28 jours après la seconde vaccination.

Tableau 5. Résultats pour l'efficacité du vaccin : première apparition d'une maladie grippale A et/ou B confirmée par RT-PCR, quelle que soit sa gravité, due à des souches grippales antigéniquement concordantes

	INFLUVAC TETRA	Contrôle
Nombre de participants analysés	991	981
Nombre de tests positifs pour la grippe	19	56
Efficacité vaccinale relative	0,68 [IC 95% : 0,45 à 0,81]	

Conclusions

Les deux estimations de l'efficacité, estimées soit vis-à-vis de n'importe quelle souche de grippe ayant circulé pendant la période d'étude, soit vis-à-vis des souches antigéniquement concordantes avec celles contenues dans le vaccin, montrent une bonne efficacité du vaccin dans la population étudiée de nourrissons et de jeunes enfants.

2.2. Immunogénicité

2.2.1. Résultats d'immunogénicité après la primovaccination

L'immunogénicité a été évaluée à la visite 1 (jour 1) et à la visite 3 (28 à 33 jours après la seconde dose, 56 à 66 jours après la première dose).

La caractérisation de l'immunogénicité de chacune des souches du vaccin INFLUVAC TETRA a été évaluée en dérivant le titre moyen géométrique par rapport aux assays IH, VN, NI. Les titres moyens géométriques d'anticorps IH avant la première vaccination et après la deuxième vaccination contre chacune des souches vaccinales indiquées sont présentés pour l'échantillon d'immunogénicité des participants qui ont reçu INFLUVAC TETRA recommandé pour la saison 2017 à 2018 dans l'hémisphère nord ou un vaccin contrôle pendant la période d'immunogénicité primaire.

Le Tableau 6 montre que les MGT du groupe vacciné avec INFLUVAC TETRA ont augmenté plus que ceux du groupe contrôle pour les quatre souches de grippe du vaccin.

Tableau 6. Moyennes géométriques des titres d'anticorps avant et après la vaccination contre les souches A et B du virus de la grippe : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata

	INFLUVAC TETRA		Contrôle	
	Avant	Après	Avant	Après
Nombre de participants analysés	348		343	
MGT (unités : titres)	Avant	Après	Avant	Après
A/H3N2	12,5 ± 5,8	341,4 ± 6,7	12,6 ± 5,8	12,9 ± 5,7
A/H1N1	9,4 ± 3,4	71,1 ± 4,4	8,6 ± 3,3	12,0 ± 4,1
B/Victoria	5,6 ± 1,7	11,1 ± 4,0	5,2 ± 1,4	5,3 ± 1,5
B/Yamagata	5,0 ± 1,1	10,8 ± 3,1	5,1 ± 1,2	5,6 ± 1,7

Le Tableau 7 montre que les MGT des titres d'anticorps de VN avant et après la vaccination a augmenté pour toutes les souches de grippe contenues dans le vaccin. Des résultats similaires ont été rapportés pour les MGT d'anticorps NI (Tableau 8).

Tableau 7. Moyennes géométriques des titres d'anticorps de neutralisation du virus (VN) avant et après la vaccination contre les souches de grippe A et B : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata

	INFLUVAC TETRA	
Nombre de participants analysés	102	
MGT (unités : titres)	Avant	Après
A/H3N2	8,5 ± 1,6	22,2 ± 3,7
A/H1N1	7,3 ± 1,2	12,7 ± 2,3
B/Victoria	7,9 ± 1,6	20,0 ± 3,3
B/Yamagata	7,9 ± 1,5	41,5 ± 2,7

Tableau 8. Moyennes géométriques des titres d'anticorps d'inhibition de la neuraminidase (NI) avant et après la vaccination contre les souches de grippe A et B : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata

	INFLUVAC TETRA	
Nombre de participants analysés	102	
MGT (unités : titres)	Avant	Après
A/H3N2	7,8 ± 2,5	22,8 ± 5,2
A/H1N1	5,7 ± 1,9	60,1 ± 3,2
B/Victoria	6,4 ± 2,3	39,9 ± 4,0
B/Yamagata	5,4 ± 1,4	8,4 ± 2,7

Le Tableau 9 montre l'augmentation des MGT des titres d'anticorps IH contre les quatre souches de grippe A et B contenues dans le vaccin, par rapport à l'absence d'augmentation pour le groupe ayant reçu les vaccins de contrôle. Des résultats similaires sont présentés (sans les résultats pour le groupe de contrôle) dans le Tableau 10 et le Tableau 11 pour les MGT d'anticorps VN et NI respectivement.

Tableau 9. Augmentation des moyennes géométriques des titres d'anticorps IH contre les souches de grippe A et B après la vaccination : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata

	INFLUVAC TETRA	Contrôle
Nombre de participants analysés	348	343
Augmentation des MGT (unités : titres)		
A/H3N2	27,4 ± 4,1	1,0 ± 2,0
A/H1N1	7,7 ± 4,7	1,3 ± 4,1
B/Victoria	2,0 ± 3,7	1,0 ± 1,3
B/Yamagata	2,2 ± 3,1	1,1 ± 1,7

Tableau 10. Augmentations moyennes géométriques des titres d'anticorps VN contre les souches de grippe A et B après la vaccination : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata

INFLUVAC TETRA	
Nombre de participants analysés	102
Augmentation des MGT (unités : titres)	
A/H3N2	2,6 ± 2,8
A/H1N1	1,7 ± 2,1
B/Victoria	2,5 ± 2,6
B/Yamagata	5,3 ± 2,4

Tableau 11. Augmentation des moyennes géométriques des titres d'anticorps NI contre les souches A et B de la grippe après la vaccination : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata

INFLUVAC TETRA	
Nombre de participants analysés	102
Augmentation des MGT (unités : titres)	
A/H3N2	2,9 ± 2,8
A/H1N1	10,5 ± 2,7
B/Victoria	6,2 ± 2,8
B/Yamagata	1,6 ± 2,2

Le Tableau 12 présente la proportion de participants qui ont séroconverti, sur la base des titres d'anticorps IH, pour les quatre souches de grippe présentes dans le vaccin, dans le groupe vacciné avec INFLUVAC TETRA et dans le groupe contrôle. Les résultats étaient hétérogènes en ce qui concerne les souches de grippe, mais le groupe vacciné avec INFLUVAC TETRA avait systématiquement plus de participants séroconvertis que le groupe contrôle pour toutes les souches.

Des résultats similaires sont présentés dans le Tableau 13 et le Tableau 14 sans les résultats du groupe de contrôle, concernant les titres d'anticorps VN et NI respectivement.

La séroconversion a été définie comme le fait de devenir séropositif (titre ≥ 10) si l'on est séronégatif (titre < 10) lors de l'inscription, ou (au moins) une augmentation de 4 fois du titre si l'on est séropositif (titre ≥ 10) lors de l'inscription.

Tableau 12. Taux de séroconversion basés sur les titres d'anticorps IH contre les souches de grippe A et B : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata

	INFLUVAC TETRA	Contrôle
Nombre de participants analysés	348	343
Taux de séroconversion		
A/H3N2	92,5 %	3,6 %
A/H1N1	74,4 %	21,4 %
B/Victoria	26,5 %	1,2 %
B/Yamagata	35,5 %	3,9 %

Tableau 13. Taux de séroconversion basés sur les titres d'anticorps VN contre les souches de grippe A et B : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata

INFLUVAC TETRA	
Nombre de participants analysés	102
Taux de séroconversion	
A/H3N2	71,6 %
A/H1N1	51,0 %
B/Victoria	68,6 %
B/Yamagata	93,1 %

Tableau 14. Taux de séroconversion basés sur les titres d'anticorps NI contre les souches de grippe A et B : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata

INFLUVAC TETRA	
Nombre de participants analysés	102
Taux de séroconversion	
A/H3N2	66,7 %
A/H1N1	97,1 %
B/Victoria	93,1 %
B/Yamagata	34,3 %

2.2.2. Réponse immune après revaccination

Les résultats de l'immunogénicité après la vaccination montrent que la moyenne géométrique des titres HI après la revaccination était plus élevée qu'après la primovaccination pour toutes les souches (Tableau 15), et considérablement plus élevée pour la souche A/H1N1 (205,4 [Écart-type géométrique (GSD) = 3,6] après la revaccination, suivant les estimations des visites précédentes comme 71,9 [GSD = 4,1] 28 à 33 jours après la primovaccination, et 19,4 [GSD = 4,3] avant le revaccination). Des augmentations pour toutes les souches de grippe ont été rapportées pour la moyenne géométrique des titres VN et NI. Les taux de séroconversion basés sur les titres HI, VN et NI étaient plus élevés que lors du rendez-vous de suivi un an après la première dose.

Tableau 15. Moyennes géométriques des titres d'anticorps avant et après la revaccination contre les souches A et B du virus de la grippe : A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria et B/Yamagata

	INFLUVAC TETRA Après la primovaccination J56 à J66 (visite 3)	INFLUVAC TETRA Avant la revaccination J365 à J392 (visite 4)	INFLUVAC TETRA Après la revaccination J393+ (visite 5)
Nombre de participants analysés	284	292	294
MGT (GSD) (unités : titres)			
A/H3N2	342,2 (6,4)	33,1 (9,4)	381,0 (4,3)
A/H1N1	71,9 (4,1)	19,4 (4,3)	205,4 (3,6)
B/Victoria	10,7 (3,9)	5,1 (1,2)	23,9 (3,8)
B/Yamagata	10,5 (3,0)	5,8 (1,8)	25,3 (3,9)

Conclusions

Le calendrier de primovaccination induit une réponse sérologique suffisante, vérifiée par l'augmentation des anticorps contre l'hémagglutinine et la neuraminidase, et par la présence d'anticorps neutralisant le virus de la grippe pour les quatre souches considérées.

Les informations concernant la revaccination et la réponse immunitaire à une autre dose un an après la primovaccination sont acceptables.

2.3. Tolérance

2.3.1. Données sur la tolérance du vaccin provenant de l'essai clinique, primovaccination

Les résultats concernant la tolérance au vaccin ont été observés sur 1005 des nourrissons et jeunes enfants vaccinés avec INFLUVAC TETRA par rapport à 995 des nourrissons et jeunes enfants vaccinés avec les vaccins de contrôle.

Un journal a été utilisé pour enregistrer les réactions systémiques pré-spécifiées et les réactions au site de vaccination (locales) survenant au cours des 7 premiers jours après la vaccination (réactogénicité sollicitée). Le journal était rempli par les parents ou le gardien légal, selon le cas. Les réactions systémiques suivantes ont été évaluées : fièvre, irritabilité/étrangeté, somnolence, transpiration, diarrhée/vomissement et perte d'appétit. Les réactions suivantes au site de vaccination ont été évaluées : érythème, gonflement, induration, douleur au site de vaccination et ecchymose.

La période de 7 jours était considérée après chacune des 2 vaccinations de l'étude, c'est-à-dire la première vaccination à la visite 1 (jour 1) et la seconde vaccination à la visite 2 (28 à 33 jours après le jour 1).

Le Tableau 16 montre les proportions de participants présentant des réactions systémiques sollicitées et des réactions locales sollicitées, à la fois dans le groupe INFLUVAC TETRA et dans le groupe ayant reçu des vaccins contrôles non grippaux. Pour toutes les réactions sollicitées, les proportions sont similaires.

Tableau 16. Résultats de l'essai clinique INFQ3003 concernant la tolérance du vaccin INFLUVAC TETRA chez les nourrissons et les jeunes enfants, par rapport aux vaccins contrôles non grippaux

	INFLUVAC TETRA	Contrôle
Nombre de participants analysés	1005	995
Pourcentage de participants présentant des réactions systémiques sollicitées		
Fièvre	19,3 %	18,1 %
Irritabilité	30,2 %	33,6 %
Somnolence	17,5 %	17,3 %
Transpiration	12,4 %	11,5 %
Diarrhée ou vomissements	19,8 %	18,0 %
Perte d'appétit	19,3 %	21,9 %
Pourcentage de participants présentant des réactions locales sollicitées		
Érythème du site de vaccination	11,6 %	19,6 %
Gonflement du site de vaccination	4,3 %	7,2 %
Induration du site de vaccination	4,4 %	10,4 %
Douleur au site de vaccination	22,6 %	27,0 %
Ecchymose sur le site de la vaccination	4,0 %	4,8 %

Le Tableau 17 montre le nombre et le pourcentage de chaque groupe de participants ayant signalé un TEAE (« Treatment emergent adverse event » / événement indésirable apparu au cours du traitement) pendant la période d'étude pour la primovaccination. Pour tous les TEAE, les nombres et les proportions sont similaires pour le groupe INFLUVAC TETRA et le groupe vacciné avec des vaccins contrôles non grippaux.

Un seul TEAE lié au vaccin était grave (un événement de convulsion fébrile modérée signalé pour 1 sujet du groupe contrôle).

Dans l'ensemble, aucune différence cliniquement significative n'a été notée dans l'incidence des TEAE liés au vaccin entre les groupes (par statut de risques de présenter des complications de la grippe à l'inclusion).

Deux sujets ont présenté un TEAE menant à leur sortie de l'étude pendant la période de primovaccination: une allergie alimentaire a été rapportée pour 1 sujet dans le groupe vacciné avec INFLUVAC TETRA et une pneumonie a été rapportée pour 1 sujet dans le groupe contrôle. Les deux événements ont été considérés d'une sévérité légère et non liés au vaccin à l'étude.

Tableau 17. Résultats de l'essai clinique INFQ3003 concernant les TEAE liés au vaccin de l'étude pendant la période de primovaccination signalés après la vaccination avec INFLUVAC TETRA chez les nourrissons et les jeunes enfants, par rapport aux vaccins contrôles non grip-paux

	INFLUVAC TETRA	Contrôle
Nombre de participants analysés	1005	995
Nombre et pourcentage de sujets présentant des événements indésirables		
Nombre de participants avec au moins un TEAE	21 (2.1%)	24 (2.4%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	16 (1.6%)	13 (1.3%)
Signes et symptômes généraux	13 (1.3%)	13 (1.3%)
Maladie de type grippal	13 (1.3%)	13 (1.3%)
Troubles fébriles	6 (0.6%)	2 (0.2%)
Pyrexie	6 (0.6%)	2 (0.2%)
Infections et infestations	6 (0.6%)	11 (1.1%)
Infections des voies respiratoires supérieures	3 (0.3%)	2 (0.2%)
Pharyngite	1 (0.1%)	2 (0.2%)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (0.2%)	0
Infections abdominales et gastro-intestinales	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Gastro-entérite	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Infections virales	0	4 (0.4%)
Infection virale	0	2 (0.2%)
Infection virale des voies respiratoires	0	1 (0.1%)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	0	1 (0.1%)
Infections des voies respiratoires inférieures et des poumons	0	3 (0.3%)
Bronchite	0	2 (0.2%)
Pneumonie	0	1 (0.1%)
Infections virales de l'herpès	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Varicelle	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Purpura et affections connexes	1 (0.1%)	0
Ecchymoses	1 (0.1%)	0
Urticaires	0	1 (0.1%)
Urticaire	0	1 (0.1%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1 (0.1%)	0
Troubles de l'appétit	1 (0.1%)	0
Diminution de l'appétit	1 (0.1%)	0

Troubles du système nerveux	0	1 (0.1%)
Convulsions et troubles convulsifs	0	1 (0.1%)
Convulsion fébrile	0	1 (0.1%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	0	1 (0.1%)
Signes et symptômes des voies respiratoires supérieures	0	1 (0.1%)
Rhinorrhée	0	1 (0.1%)

2.3.2. Données sur la tolérance du vaccin provenant de l'essai clinique, période de revaccination

Pendant la période de revaccination, 47 % des participants ont eu au moins un TEAE. Le Tableau 18 montre le nombre de participants qui ont rapporté au moins un événement indésirable grave (SAE), au moins un « Treatment emergent serious adverse event » (TESAE) et d'autres résultats de l'étude de suivi de tolérance pour le sous-groupe de participants à la revaccination.

Un participant (0,3 %) a eu 1 TEAE considéré comme ayant une possibilité réaliste de relation causale. Deux participants (0,6 %) ont eu un TEAE sévère, et un TESAE a été rapporté chez un participant (0,3 %).

Tableau 18. Résumé général de l'échantillon de tolérance des événements indésirables de la période de revaccination (participants revaccinés avec INFLUVAC TETRA)

Statistique	INFLUVAC TETRA N=334	
	Nombre de participants (%)	Nombre d'événements
Décès	0	0
Participants avec au moins un SAE	1 (0,3 %)	1
Participants avec au moins un TESAE	1 (0,3 %)	1
Participants avec au moins un TEAE menant à l'arrêt de l'étude	0	0
Participants avec au moins un TEAE	157 (47,0 %)	357
Participants avec au moins un TEAE sévère	2 (0,6 %)	2
Participants avec au moins un TEAE avec une possibilité raisonnable de relation causale	1 (0,3 %)	1
Participants sans aucun TEAE	177 (53,0 %)	-

Les TEAE les plus fréquemment signalés étaient une infection ou une infestation (120 participants ; 35,9 % ; 242 événements), dont, pour les plus fréquents, une infection des voies respiratoires supérieures (47 participants ; 14,1 % ; 75 événements), une infection virale (32 participants ; 9,6 % ; 47 événements) et une infection de l'oreille (24 participants ; 7,2 % ; 27 rapports). La toux a été signalée chez 29 participants (8,7 %), une infection virale des voies respiratoires a été signalée chez 23 participants (6,9 %) et une bronchite a été signalée chez 21 participants (6,3 %).

Le seul TEAE rapporté pour lequel il existe une possibilité raisonnable de relation de cause à effet est une infection à entérovirus. Le seul TEAE grave (TESAE) concernait une infection virale gastro-intestinale.

Après la revaccination, au moins une réaction systémique a été signalée par 91 participants (27,2 %) et au moins une réaction locale par 90 participants (26,9 %).

L'étude a fait état d'un taux de notification des TEAE plus faible après la revaccination qu'avec les doses de primovaccination. Un nombre plus faible de participants a présenté des réactions systémiques dans les 7 jours suivant la revaccination par rapport aux doses de primovaccination. L'incidence des réactions locales était similaire pour la primovaccination et la revaccination.

2.3.3. Tolérance post-commercialisation

Selon les données de pharmacovigilance émanant des 3 dernier rapports périodiques de sécurité (PSUR) annuels couvrants la période du 16 mars 2018 au 15 mars 2021, concernant les vaccins INFLUVAC et INFLUVAC TETRA :

- L'exposition mondiale cumulative (depuis la mise sur le marché jusqu'au 15 mars 2021) a été estimée à 107 millions patients pour INFLUVAC TETRA ;
- Les effets indésirables les plus courants associés au vaccin antigrippal sont le syndrome grippal, fièvre, maux de tête, myalgie, arthralgie, malaise, frissons et fatigue ainsi que des réactions locales au site d'injection (p. ex. rougeur, gonflement, induration et douleur). Des réactions allergiques légères, telles que des éruptions cutanées légères et des démangeaisons, peuvent également survenir et, dans des cas isolés, des réactions anaphylactiques ou d'hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients ou à tout composant pouvant être présent sous forme de traces telles que œuf (ovalbumine, protéines de poulet), formaldéhyde, bromure de cétyltriméthylammonium, polysorbate 80 ou gentamicine.

D'autres événements indésirables ont été observés après la mise sur le marché mais aucune relation causale claire n'a été établie. La plupart de ces réactions durent jusqu'à trois jours, se résolvent spontanément, et ne nécessitent aucune intervention médicale.

Depuis la mise sur le marché jusqu'au 15 mars 2021, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont :

- 'Troubles généraux et anomalies au site d'administration' (13193 EI) avec notamment fièvre (1670), malaise (664), syndrome grippal (610), fatigue (619), réactions locales au site d'injection (ex : douleurs (681), inflammation (637), érythème (604), gonflement (550))
- 'Affections du système nerveux' (4904 EI) avec notamment maux de tête (1253), sensation vertigineuse (481) et paresthésie (337)

Un signal (convulsions non fébriles) a été identifié suite aux recommandations issues du rapport final d'évaluation unique du PSUR 29 (16 mars 2017 à 15 mars 2018). Étant donné que le résultat de la revue des cas n'a pas permis de confirmer un lien de causalité avec le vaccin, il a été décidé par le laboratoire de faire une analyse plus approfondie dans le cadre d'une évaluation de signal ouverte en mai 2019.

Cumulativement jusqu'au 15 mars 2019, 65 cas de convulsions non fébriles ont été enregistrés. Dans 15 cas, aucun facteur de risque n'a été identifié. Dans les autres cas, les patients présentaient des facteurs de risque de convulsions notamment sexe masculin, âge de plus de 65 ans ou moins d'un an, convulsions dans les antécédents médicaux, méningo-encéphalite, lésions périnatales du système nerveux central ou interaction avec d'autres médicaments. La recherche bibliographique n'a révélé aucune preuve d'une augmentation de l'incidence des convulsions non fébriles après la vaccination contre la grippe en Europe.

Suite à cette analyse et aux recommandations du rapport final d'évaluation unique du PSUR 31 (16 mars 2018 à 15 mars 2019), le signal a été clos le 19 novembre 2019, en gardant les convulsions fébriles et non fébriles sous surveillance rapprochée.

A ce jour, seules les convulsions fébriles sont mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) en tant qu'effet indésirable. Les convulsions non-fébriles sont considérées comme un risque potentiel important analysé et suivi dans le cadre des PSUR.

Deux autres signaux ont été détectés et réfutés faute de preuves incriminant le vaccin : paralysie faciale en novembre 2020 et les troubles neurologiques en janvier 2021.

Sur la période couverte par les 2 précédents PSUR (16 mars 2018 à 15 mars 2020), 66 cas d'administration chez des enfants âgés de moins de 3 ans ont été enregistrés, dont 35 cas sans effet indésirable et 2 cas qualifiés comme graves (1 cas rapportant fièvre et induration et l'autre fièvre, induration et réaction au site d'injection). Les effets indésirables rapportés sont des effets secondaires bien connus de la vaccination antigrippale et couverts par le RCP. Les effets indésirables les plus rapportés étaient fièvre (4 cas) et induration au site d'injection (3 cas).

Conclusions

Le profil de tolérance chez les nourrissons et les jeunes enfants semble comparable à celui des vaccins déjà recommandés dans cette population.

Cependant, l'utilisation de plusieurs vaccins dans le groupe contrôle rend difficile la comparaison des taux d'événements indésirables, étant donné que certains des vaccins de contrôle non grippaux sont plus réactogènes que d'autres.

Les données présentées dans le dossier clinique de l'essai clinique INFQ3003, ainsi que les données de pharmacovigilance fournies après la commercialisation, démontrent un profil de tolérance acceptable.

3. Recommandations

Les données disponibles concernant le vaccin INFLUVAC TETRA en termes d'efficacité vaccinale et d'immunogénicité sont acceptables et comparables à ceux d'autres vaccins recommandés pour les nourrissons et les jeunes enfants, ainsi qu'aux vaccins quadrivalents recommandés pour d'autres groupes d'âge. Le profil de tolérance tel que rapporté dans l'essai clinique chez les nourrissons et les jeunes enfants, ainsi que les données de pharmacovigilance post-commercialisation, montrent de manière rassurante que ce vaccin serait un complément utile aux vaccins actuellement recommandés pour ce groupe d'âge contre la grippe saisonnière.

Ainsi, la HAS estime que le vaccin INFLUVAC TETRA peut être utilisé selon son AMM pour les populations de nourrissons et d'enfants âgés de 6 à 35 mois et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière, consistant à éviter les formes graves et les décès grâce à la vaccination des populations particulières.

La HAS rappelle que les enfants de moins de 9 ans qui reçoivent leur première vaccination contre la grippe doivent recevoir deux doses de 0,5ml à un mois d'intervalle. Pour chaque vaccination antigrippale suivante, ils ne doivent recevoir qu'une seule dose.

La vaccination contre la grippe est recommandée :

- pour les personnes âgées de 65 ans et plus ;
- pour les femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse ;
- les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivantes :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
 - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
 - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique ;
 - dysplasies broncho-pulmonaires ;
 - mucoviscidose ;
 - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
 - insuffisances cardiaques graves ;
 - valvulopathies graves ;
 - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
 - maladies des coronaires ;
 - antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
 - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie et maladie de Charcot) ;
 - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
 - néphropathies chroniques graves ;
 - syndromes néphrotiques ;
 - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
 - diabète de type 1 et de type 2 ;

- maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;
- déficits immunitaires primitifs ou acquis :
 - pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires,
 - maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur,
 - personnes infectées par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique ;
- les personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m² , sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;
- les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée ainsi que l'entourage des personnes immunodéprimées.

Recommandations pour les professionnels

- Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère ;
- Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

Table des annexes

Annex 1	Méthode de travail	27
---------	--------------------	----

Annexe 1. Méthode de travail

La méthode de travail a été déterminée par le bureau de la Commission technique des vaccinations (CTV). Elle a reposé sur l'analyse des données d'efficacité vaccinale, d'immunogénicité et de tolérance du vaccin INFLUVAC TETRA soumises par le laboratoire MYLAN MEDICAL SAS.

Le présent document, a fait l'objet d'un examen par la CTV le 21 septembre 2021 et d'une validation par le Collège de la HAS le 21 octobre 2021.

Lors de l'examen par la CTV, le rapporteur a été le Pr Daniel FLORET, vice-président de la CTV. Lors de l'examen par le Collège de la HAS, le rapporteur a été le Pr Elisabeth BOUVET, présidente de la CTV.

Références bibliographiques

1. Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FLUARIXTETRA chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans Saint-Denis, France: Haute Autorité de Santé; 2018 [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2867511/fr/utilisation-du-vaccin-contre-la-grippe-saisonniere-fluarixtetra-chez-les-nourrissons-et-enfants-ages-de-6-mois-a-3-ans].
2. Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière VAXIGRIPTETRA chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans Saint-Denis, France: Haute Autorité de Santé; 2018 [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2867596/fr/utilisation-du-vaccin-contre-la-grippe-saisonniere-vaxigriptetra-chez-les-nourrissons-et-enfants-ages-de-6-mois-a-3-ans].
3. Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FLUCELVAX TETRA chez les adultes et les enfants âgés de plus de 9 ans Saint-Denis, France: Haute Autorité de Santé; 2019 [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3115300/fr/utilisation-du-vaccin-contre-la-grippe-saisonniere-flucelvax-tetra-chez-les-adultes-et-les-enfants-ages-de-plus-de-9-ans].
4. A Phase III, Observer-Blind, Randomized, Non-influenza Vaccine Comparator-Controlled, Parallel-Group, Multi-Country Study in Children Aged 6–35 Months to Assess the Safety and Efficacy of Abbott's Candidate Quadrivalent Influenza Vaccine: EU Clinical Trials Register; 2020 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004904-74/results>].

Abréviations et acronymes

AESI	Adverse event of special interest / événement indésirable présentant un intérêt particulier
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AVC	Accident vasculaire cérébral
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CTV	Commission Technique des Vaccinations
EMA	European Medicines Agency
FA	Full analysis set
GSD	Écart-type géométrique
HA	Hémagglutinine
HAS	Haute Autorité de santé
IH	Anticorps anti-hémagglutinine
IMC	Indice de masse corporelle
IN	Anticorps inhibiteurs de la neuraminidase
MAE	Medically attended adverse events / événements indésirables suivis médicalement
MGT	Moyennes géométriques des titres
NCI	New chronic illness / Nouvelle maladie chronique
NI	Titres de réaction de neutralisation
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PSUR	Rapport périodique de sécurité
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RT-PCR	Reverse transcription-polymerase chain reaction
TEAE	Treatment emergent adverse event /événement indésirable apparu au cours du traitement
TESAE	TEAE graves

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

