

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal **FLUENZ,** suspension pour pulvérisation nasale Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 26 mars 2025

- ➔ Vaccin antigrippal
- ➔ Adolescent / Enfant (2 à 17 ans)
- ➔ Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants avec et sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, selon les recommandations en vigueur (avis de la HAS du 12 décembre 2024¹).

| | |
|--|--|
| Place dans la stratégie thérapeutique | La Commission de la Transparence considère que FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur (avis de la HAS du 12 décembre 2024 ¹) pour la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants avec et sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus. |
| Service médical rendu (SMR) | IMPORTANT |
| Intérêt de santé publique (ISP) | Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Amélioration du Service médical rendu (ASMR) | Compte tenu : <ul style="list-style-type: none">– de l'efficacité vaccinale (EV) démontrée avec les vaccins vivants atténués dans la réduction de l'incidence des cas de grippe confirmés en laboratoire (EV de 78 %, IC_{95%} = [59 ; 89]) et des syndromes grippaux (EV de 31 %, IC_{95%} = [20 ; 40]) issue de la revue Cochrane de 2018 ;– de la supériorité démontrée du vaccin trivalent vivant atténué, nasal par rapport au vaccin trivalent inactivé en termes de réduction de l'incidence des cas de grippe confirmée en laboratoire : RR de grippe (inactivé versus vivant atténué) = 0,52, IC_{95%} = [0,22 ; 0,82] (méta-analyse de Minozzi et al. 2022) ; |

¹ Haute Autorité de Santé. Vaccin antigrippal FLUENZ. Transition du vaccin antigrippal FLUENZ, de sa forme quadrivalente à une forme trivale, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Décembre 2024. Disponible : [Vaccin antigrippal FLUENZ](#)

| | |
|--------------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> – de l'absence d'impact démontré en termes de réduction de l'incidence des otites moyennes aiguës, des pneumonies, des hospitalisations et de la mortalité et sans preuve clinique suffisante permettant de différencier les vaccins antigrippaux quadrivalents disponibles (vaccins inactivés ou vivants atténués) sur ces critères cliniques d'intérêt (revues Cochrane 2018 et 2017, Minozzi 2022, Stuurman 2021 et l'étude de Sinnathamby 2022) ; – de l'intérêt possible d'un vaccin antigrippal trivalent, vivant atténué, nasal quant à la meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille, pouvant avoir un potentiel impact positif sur la couverture vaccinal ; – du risque potentiel de transmission du virus vaccinal de la grippe, avec un pic d'incidence de présence du virus vaccinal 2 à 3 jours après la vaccination selon les études cliniques ; <p>la Commission considère que FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres vaccins recommandés dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants avec et sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, selon les recommandations en vigueur de la HAS (avis du 12 décembre 2024).</p> |
| Population cible | La population cible est estimée entre 2,6 et 13 millions. |
| Demande de données | <p>La Commission regrette l'absence de mise à disposition du vaccin malgré un avis favorable au remboursement et une recommandation d'utilisation préférentielle de FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal) administré par voie intranasale, compte tenu d'une potentielle meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant de 2 à 17 ans révolus du fait de la non-utilisation d'aiguille et conformément aux précédents avis et aux recommandations vaccinales de la HAS de février 2023 et de décembre 2024.</p> <p>La Commission recommande que des études épidémiologiques soient menées afin de documenter l'impact de la mise à disposition de ce vaccin sur la couverture vaccinale chez les enfants avec et sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus. La Commission réévaluera son avis selon les résultats de ces études.</p> |
| Recommandations particulières | <p>La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques. Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable.</p> <p>Par ailleurs, les mesures barrières d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risques particuliers.</p> <p>Ces deux mesures constituent la pierre angulaire de la prévention de la grippe.</p> <p>La Commission rappelle que le vaccin FLUENZ n'a pas d'AMM chez les enfants de moins de 2 ans et chez les adultes ; et il est contre-indiqué chez les enfants et adolescents ayant un déficit immunitaire en raison d'une pathologie ou d'un traitement immunosuppresseur (cf. RCP pour plus de précisions).</p> <p>Conformément à son RCP en vigueur, FLUENZ ne doit pas être administré aux enfants et adolescents ayant un asthme sévère ou une respiration sifflante en cours, ce type de patient n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques adaptées.</p> <p>Il est également mentionné qu'il convient d'informer les personnes vaccinées que FLUENZ est un vaccin constitué d'un virus vivant atténué susceptible d'être</p> |

transmis à des sujets immunodéprimés. Il est conseillé aux personnes vaccinées d'éviter, autant que possible, le contact étroit avec des sujets sévèrement immunodéprimés (ex : bénéficiaires d'une greffe de moelle osseuse nécessitant un isolement) pendant 1 à 2 semaines suivant la vaccination. Les études cliniques avec FLUENZ indiquent un pic d'incidence de présence du virus vaccinal 2 à 3 jours après la vaccination. Dans les situations où le contact avec des patients sévèrement immunodéprimés ne peut être évité, le risque potentiel de transmission du virus vaccinal de la grippe doit être mis en balance avec le risque de contracter et transmettre un virus de la grippe de type sauvage.

FLUENZ ne doit en aucun cas être injecté.

Il n'existe pas de données concernant la tolérance de l'administration intranasale de FLUENZ chez les enfants souffrant de malformations crano-faciales non corrigées.

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| 1. Contexte | 5 |
| 2. Environnement médical | 7 |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée | 7 |
| 2.2 Prise en charge actuelle | 8 |
| 2.3 Couverture du besoin médical | 11 |
| 3. Synthèse des données | 12 |
| 3.1 Données disponibles | 12 |
| 3.2 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission | 12 |
| 3.3 Rappel des données cliniques issues dans l'avis de la HAS du 12 décembre 2024 | 17 |
| 3.4 Autres données | 19 |
| 3.5 Profil de tolérance | 20 |
| 3.6 Modification du parcours de soins | 22 |
| 3.7 Programme d'études | 22 |
| 4. Discussion | 22 |
| 5. Conclusions de la Commission de la Transparence | 23 |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique | 23 |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu | 24 |
| 5.3 Service Médical Rendu | 24 |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu | 25 |
| 5.5 Population cible | 26 |
| 5.6 Demande de données | 26 |
| 5.7 Autres recommandations de la Commission | 26 |
| 6. Annexes | 28 |

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

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et 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 – Mars 2025

1. Contexte

| Résumé du motif d'évaluation | Inscription |
|--|--|
| Précisions | <p>Transition du vaccin antigrippal FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal), de sa forme quadrivalente à une forme trivale, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière.</p> <p>En effet, à la suite des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en février 2024, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) recommande que la souche grippale de la lignée B/Yamagata soit retirée des vaccins vivants atténuerés contre la grippe, idéalement pour la saison grippale 2024/2025, pour cause de non-détection de circulation du virus depuis mars 2020². Pour tous les autres vaccins antigrippaux (vaccins inactivés, recombinants), l'objectif est d'achever la transition vers les formulations trivalentes pour la saison 2025/2026. Ainsi, les nouveaux vaccins antigrippaux, dans leur forme trivale, devront être intégrés à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière pour la campagne hivernale 2025/2026, afin de remplacer leurs homologues actuels quadrivalents.</p> <p>Depuis février 2023, la HAS recommande la vaccination contre la grippe saisonnière aux enfants sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, sans que celle-ci ne soit obligatoire³. Dans cette tranche d'âge, la HAS recommande d'utiliser préférentiellement le vaccin administré par voie intranasale FLUENZ TETRA (vaccin grippal, vivant atténué, nasal), compte tenu de la meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille. En cas d'indisponibilité de ce vaccin, la HAS rappelle que d'autres vaccins antigrippaux disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et peuvent être utilisés chez l'enfant.</p> |
| Indication concernée par l'évaluation | <p>Indication de l'AMM : « Prévention de la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans.</p> <p>L'utilisation de FLUENZ doit être conforme aux recommandations officielles. »</p> |
| DCI (code ATC) Présentations concernées | <p>Vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal (J07BB03)</p> <p>FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal), suspension pour pulvérisation nasale</p> <ul style="list-style-type: none"> – 10 pulvérisateurs de 0,2 ml (CIP : 34009 302 934 5 4) – 1 pulvérisateur de 0,2 ml (CIP : 34009 302 934 4 7) |
| Listes concernées | <p>Sécurité Sociale (articleL.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p> |
| Laboratoire | ASTRAZENECA |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché) | <p>03/06/2024 (procédure centralisée)</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p> |
| Conditions et statuts | <p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I |

² [EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

³ Haute Autorité de Santé. Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Évaluation de la pertinence de l'extension de la vaccination chez les enfants sans comorbidité. Février 2023. Disponible : [Haute Autorité de Santé - Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière : évaluation de la pertinence de l'extension de la vaccination chez les enfants sans comorbidité](#)

| | |
|--|---|
| Posologie dans l'indication évaluée | <ul style="list-style-type: none"> — Enfants âgés de 24 mois et plus et adolescents : 0,2 mL (0,1 mL administré dans chaque narine). — Chez les enfants n'ayant pas été auparavant vaccinés contre la grippe saisonnière, une seconde dose devra être administrée après un intervalle d'au moins 4 semaines. <p>Pour plus de précisions, se référer au RCP</p> |
| Classe pharmaco-thérapeutique | Il s'agit d'un vaccin grippal vivant atténué. |
| Information au niveau international | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> — Pour l'Europe : <ul style="list-style-type: none"> • Royaume-Uni : prise en charge chez les enfants non à risque, âgés de 2 à 17 ans révolus : le vaccin vivant atténué est le vaccin de choix • Allemagne : non prise en charge • Finlande : prise en charge chez les enfants non à risque, âgés de 2 à 6 ans : le vaccin vivant atténué est le vaccin de choix dans le cadre du programme national de vaccination des enfants • Norvège : prise en charge chez les enfants à risque de formes sévères, âgés de 2 à 17 ans révolus • Espagne : prise en charge chez les enfants âgés de 6 à 59 mois : utilisation préférentielle dans certaines régions du vaccin vivant atténué • Italie : prise en charge chez les enfants âgés de 6 mois à 6 ans : le vaccin vivant atténué est le vaccin de choix dans 5 régions — Au Canada : prise en charge chez les enfants non à risque âgés de 6 mois à 17 ans révolus. — Etats-Unis: libellé non superposable « FluMist is a vaccine indicated for active immunization for the prevention of influenza disease caused by influenza A subtype viruses and type B viruses contained in the vaccine. FluMist is approved for use in persons 2 through 49 years of age ». Le vaccin intranasal n'est plus recommandé préférentiellement depuis 2014. |
| Rappel des évaluations précédentes | <p>La CT a déjà évalué FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal), dans l'indication suivante « Prévention de la grippe chez les sujets âgés de 24 mois à moins de 18 ans. L'utilisation de FLUENZ doit être conforme aux recommandations officielles » et lui a octroyé un SMR important et un ASMR V (Avis du 18/07/2012).</p> <p>La CT a déjà évalué FLUENZ TETRA (vaccin grippal tétravalent, vivant atténué, nasal), dans l'indication suivante « Prévention de la grippe chez les sujets âgés de 24 mois à moins de 18 ans. L'utilisation de FLUENZ TETRA doit être conforme aux recommandations officielles » et lui a octroyé un SMR important et un ASMR V (Avis du 24/05/2023)</p> |
| Evaluation par la Commission | <ul style="list-style-type: none"> — Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 12 février 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 26 mars 2025 — Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) - Association Santé respiratoire France — Expertise externe : Non |

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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

- ➔ Sur la base de leurs protéines de surface⁴, l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA), les virus de type A sont classés en sous-types notés HxNy. Les sous-types qui ont causé des pandémies par le passé incluent les virus grippaux A H1N1, H2N2, H3N2 et H1N1pdm09, alors que les virus H3N2 et H1N1pdm09 continuent d'être à l'origine d'épidémies en tant que virus grippaux saisonniers.
- ➔ Les virus de type B infectent quasi-exclusivement l'homme. On distingue deux lignées de virus de type B, B-Yamagata et B-Victoria.

Tous les virus grippaux subissent une dérive antigénique, à savoir une accumulation de mutations antigéniques mineures résultant de modifications des séquences d'acides aminés sur les principaux sites antigéniques de l'hémagglutinine (HA) et de la neuraminidase (NA). À mesure que ces mutations s'accumulent, les nouveaux variants sont moins susceptibles d'être neutralisés par les anticorps contre une souche précédemment en circulation qui ont été produits par l'organisme à la suite d'une infection (ou d'une vaccination). Il est donc nécessaire de disposer de nouveaux vaccins conférant une protection contre les nouvelles souches et de proposer une vaccination annuelle.

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

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

⁴ Les sous-types sont déterminés par la nature des protéines présentes à leur surface (il existe 18 sortes d'hémagglutinine, ou H, et 11 sortes de neuraminidase ou N).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le virus de la grippe induit une infection respiratoire aiguë. Habituellement bénigne, elle se traduit par de la fièvre, de l'asthénie, des courbatures, des céphalées et des signes respiratoires (toux, gorge irritée, rhinite). La guérison se fait habituellement en 1 semaine avec un simple traitement symptomatique mais certains patients ayant des facteurs de risque (personnes âgées, femmes enceintes personnes porteuses de comorbidités ou immunodéprimées) peuvent développer des complications, allant jusqu'à l'hospitalisation (y compris en réanimation), voire le décès.

Épidémiologie

Les estimations fournies par Santé publique France montrent qu'en moyenne chaque année, les systèmes de surveillance en France métropolitaine recensaient plus d'un million de consultations en médecine de ville, plus de 20 000 hospitalisations et environ 9 000 décès liés à la grippe, concentrés sur une durée moyenne de 10 semaines d'épidémie, et ce avec des variations importantes d'une épidémie à l'autre. Ces chiffres soulignent l'impact considérable de la grippe saisonnière pour la santé publique. Il est par ailleurs important de noter que les données issues de la médecine de ville et des hospitalisations sous-estiment fortement le fardeau réel de la grippe saisonnière.

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

- les enfants âgés de moins de 15 ans, et plus particulièrement ceux âgés de 2 à 5 ans, sont surreprésentés parmi les cas de grippe et syndromes grippaux vus en consultation de médecine de ville (9 % pour les moins de 2 ans, 19 % pour les 2-5 ans, 15 % pour les 6-14 ans) et aux urgences (14 % pour les moins de 2 ans, 23 % pour les 2-5 ans, 15 % pour les 6-14 ans) ;
- les adultes âgés de 65 ans ou plus et les enfants âgés de moins de 2 ans sont plus concernés par les formes de grippe nécessitant une hospitalisation y compris en réanimation (respectivement 42 % et 16 % pour les hospitalisations ; 44 % et 4 % pour les admissions en réanimation) ;
- les adultes âgés de 65 ans et plus sont très nettement surreprésentés parmi les décès attribuables à la grippe (23 % des décès en réanimation). Néanmoins, le nombre estimé de décès liés à la grippe survenant chez les personnes âgées de moins de 65 ans a avoisiné un millier lors de certaines épidémies au cours de la période d'étude, ce qui représente un volume de décès non négligeable dans cette population⁵. Concernant les enfants, 10 % des décès en réanimation concernent les enfants âgés de 2-14 ans et 8 % les enfants de moins de 2 ans).

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

2.2 Prise en charge actuelle

En France, la vaccination contre la grippe saisonnière s'effectue chaque année lors de la campagne de vaccination dont les dates sont fixées par le Ministère en charge de la Santé et de l'Accès aux soins. Ces dates varient selon les territoires. La campagne de vaccination antigrippale pour la France

⁵ Les données de mortalité liées à la grippe pour la période 2011-2012 à 2019-2020 (estimées par un modèle développé par Santé publique France à partir des données de mortalité toutes causes (Insee)) sont comprises entre 18 [-174 ; 210] (saison 2013-2014) et 1216 [784 ; 1648] (saison 2012-2013) pour les 65-74 ans et entre 657 [-113 ; 1427] (saison 2013-2014) et 13 136 [11420 ; 14603] (données 2016-2017) pour les plus de 75 ans.

métropolitaine, les départements et régions d'outre-mer des Amériques (Martinique, Guadeloupe, Guyane) est celle de l'hémisphère Nord et démarre en octobre. A Mayotte, la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière est calquée sur celle de l'hémisphère Nord et est initiée précocement, au mois de septembre. La campagne de vaccination antigrippale pour La Réunion est calquée sur celle de l'hémisphère Sud et est initiée au mois d'avril⁶.

La vaccination antigrippale saisonnière est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus, et aux personnes à risque de grippe sévère ou compliquée (atteintes de maladie(s) chronique(s), obèses, séjournant dans un établissement de soins de suite ou dans un établissement médico-social quel que soit leur âge, femmes enceintes, entourage de nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de forme grave) et aux soignants. Depuis février 2023, la HAS recommande la vaccination contre la grippe saisonnière aux enfants sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, sans que celle-ci ne soit obligatoire⁷. Dans cette tranche d'âge, la HAS recommande d'utiliser préférentiellement le vaccin administré par voie intranasale FLUENZ TETRA (vaccin grippal, vivant atténué, nasal), compte tenu de la meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille. En cas d'indisponibilité de ce vaccin, la HAS rappelle que d'autres vaccins antigrippaux disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et peuvent être utilisés chez l'enfant.

À la suite des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en février 2024⁸, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) recommande que la souche grippale de la lignée B/Yamagata soit retirée des vaccins vivants atténués contre la grippe, idéalement pour la saison grippale 2024/2025, pour cause de non-détection de circulation du virus depuis mars 2020⁹. Pour tous les autres vaccins antigrippaux (vaccins inactivés, recombinants), l'objectif est d'achever la transition vers les formulations trivalentes pour la saison 2025/2026. **Ainsi, les nouveaux vaccins antigrippaux, dans leur forme trivale, devront être intégrés à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière pour la campagne hivernale 2025/2026, afin de remplacer leurs homologues actuels quadrivalents.**

Bien que les vaccins antigrippaux trivalents aient été précédemment autorisés et utilisés avant la transition vers des vaccins quadrivalents, les nouveaux vaccins antigrippaux trivalents doivent faire l'objet d'une nouvelle Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Dans son avis du 12 décembre 2024¹⁰, la HAS émet un avis favorable à l'intégration du vaccin trivalent FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal) dans la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière pour la saison hivernale 2025/2026 et précise que les recommandations vaccinales actuellement en vigueur pour le vaccin FLUENZ TETRA sont valables pour le vaccin FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal): la HAS recommande que la forme trivale du vaccin FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal) soit utilisée préférentiellement pour la vaccination antigrippale des enfants à partir de 2 ans, compte tenu de sa meilleure acceptabilité chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille.

⁶ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2024 [calendrier_vaccinal_oct24.pdf](#)

⁷ Haute Autorité de Santé. Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Évaluation de la pertinence de l'extension de la vaccination chez les enfants sans comorbidité. Février 2023. Disponible : [Haute Autorité de Santé - Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière : évaluation de la pertinence de l'extension de la vaccination chez les enfants sans comorbidité](#)

⁸ [Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season & Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024 southern hemisphere influenza season](#)

⁹ [EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Vaccin antigrippal FLUENZ. Transition du vaccin antigrippal FLUENZ, de sa forme quadrivalente à une forme trivale, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Décembre 2024. Disponible : [Vaccin antigrippal FLUENZ](#)

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Comparateurs médicamenteux

Pour rappel, le tableau ci-dessous présente les avis précédents de la commission concernant les vaccins tétravalents et trivalents chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans.

| NOM (DCI) Laboratoire | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR |
|---|--|---|--------------------|--|
| INFLUVAC TETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à antigènes de surface) VIATRIS SANTE | « Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées. INFLUVAC est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 mois . L'utilisation d'INFLUVAC TETRA doit être fondée sur des recommandations officielles. » | Avis du 24/05/2023 : RI | IMPORTANT (Oui) | ASMR V dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidité âgés de 2 à 17 ans révolus, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 2 février 2023 et aux posologies de l'AMM. |
| INFLUVAC (vaccin grippal trivalent, inactivé, à antigènes de surface) VIATRIS SANTE | Même indication | En cours d'évaluation par la CT à la date du présent avis | | |
| VAXIGRIPTETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté) SANOFI PASTEUR | « VAXIGRIPTETRA est indiqué pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types vitaux de la grippe A et les deux types vitaux de la grippe B contenus dans le vaccin pour : <ul style="list-style-type: none"> - l'immunisation active des adultes, incluant les femmes enceintes, et des enfants à partir de l'âge de 6 mois. - la protection passive des nourrissons âgés de moins de 6 mois et nés de femmes vaccinées pendant leur grossesse (voir rubriques 4.4, 4.6 et 5.1 du RCP). VAXIGRIPTETRA doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. » | Avis du 24/05/2023 : RI | IMPORTANT (Oui) | ASMR V dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidité âgés de 2 à 17 ans révolus, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 2 février 2023 et aux posologies de l'AMM. |
| VAXIGRIP (vaccin grippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté) SANOFI PASTEUR | Même indication | En cours d'évaluation par la CT à la date du présent avis | | |
| FLUARIXTETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté) GLAXOSMITHKLINE | « FLUARIX est indiqué dans l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 6 mois pour prévenir la grippe causée par 2 sous types de virus grippal A et 2 lignées de virus grippal B contenus dans le vaccin (voir rubrique 5.1 du RCP). L'utilisation de FLUARIXTETRA doit se baser sur les recommandations officielles. La revaccination annuelle avec ce vaccin est recommandée car | Avis du 24/05/2023 : RI | IMPORTANT (Oui) | ASMR V dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidité âgés de 2 à 17 ans révolus, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 2 février 2023 et aux posologies de l'AMM. |

| | | | | |
|---|--|-------------------------|-----------------|--|
| | <p>l'immunité diminue au cours de l'année suivant la vaccination et les souches circulantes de virus de la grippe peuvent changer d'une année à l'autre. »</p> | | | |
| FLUARIX (vaccin grippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté) GLAXOSMITHKLINE | AMM retirée | | | |
| FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, préparé sur cultures cellulaires) ARROW GENERIQUES | « Prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans. FLUCELVAX doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. » | Avis du 24/05/2023 : RI | IMPORTANT (Oui) | ASMR V dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidité âgés de 2 à 17 ans révolus, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 2 février 2023 et aux posologies de l'AMM. |
| FLUCELVAX (vaccin grippal trivalent, inactivé, préparé sur cultures cellulaires) ARROW GENERIQUES | Même indication | | | En cours d'évaluation par la CT à la date du présent avis |
| FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) ASTRAZENECA | « Prévention de la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans. L'utilisation de FLUENZ doit être conforme aux recommandations officielles. » | Avis du 20/12/2023 : RI | IMPORTANT (Oui) | La Commission considère que FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants avec comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, selon les recommandations en vigueur du HCSP du 10 juillet 2014. |

➔ Comparateurs non médicamenteux

Les mesures d'hygiène et les gestes barrières (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risques particuliers.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les vaccins grippaux disponibles, dans leur forme tétravalente. Les nouveaux vaccins trivalents, sont intégrés à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière pour la campagne hivernale 2025/2026, afin de remplacer leurs homologues actuels tétravalents selon les recommandations en vigueur.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Les données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles à ce jour sont détaillées dans le RCP, les recommandations vaccinales du collège de la HAS relatives à la stratégie de vaccination contre la grippe et les précédents avis de la commission de la transparence.

3.2 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission

Les données d'efficacité et d'immunogénicité portant sur le vaccin antigrippal vivant atténué FLUENZ (vaccin grippal, vivant atténué, nasal), issues de la recommandation vaccinale de la HAS de février 2023² et l'avis de la commission de la transparence du 20 décembre 2023¹¹ sont décrites dans le présent avis.

Il s'agit de :

- **Une revue Cochrane avec méta-analyses de 2018** dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité directe et indirecte de la vaccination contre la grippe saisonnière des enfants en bonne santé. La revue a inclus 41 essais randomisés publiés entre 1979 et 2016 (totalisant plus de 200 000 enfants âgés de plus de 2 ans) et comparé les vaccins trivalents atténués ou inactivés à un placebo ou à l'absence de vaccination. Les études incluses dans les méta-analyses ont été menées sur des saisons grippales uniques aux États-Unis, en Europe de l'Ouest, en Russie et au Bangladesh, entre 1984 et 2013¹² ;
- **Une revue Cochrane avec méta-analyses de 2017** dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du vaccin antigrippal dans la réduction de la survenue d'une otite moyenne aiguë (OMA) chez le nourrisson et l'enfant. La revue a inclus 11 essais publiés entre 1994 et 2009, totalisant 17 123 enfants âgés de 6 mois à 6 ans (6 essais dans des pays à revenu élevé et 5 essais multicentriques dans des pays à revenu élevé, intermédiaire et faible)¹³ ;
- **Cinq revues systématiques avec méta-analyses publiées entre 2017 et 2022 en complément de revues Cochrane :**
 - Trois revues ont évalué l'efficacité directe de la vaccination contre la grippe saisonnière des enfants âgés de moins de 18 ans, en termes de prévention contre la grippe^{14,15,16} ;
 - Une revue ayant évalué l'efficacité directe de la vaccination contre la grippe saisonnière sur les OMA, les hospitalisations liées à la grippe¹⁷ ;

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à FLUENZ TETRA. 20 décembre 2023. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - FLUENZ TETRA \(vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal\) - Vaccin antigrippal](#)

¹² Jefferson T et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 1;2(2):CD004879.

¹³ Norhayati MN et al. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Oct 17;10(10):CD010089.

¹⁴ Boddington NL et al. Effectiveness of Influenza Vaccination in Preventing Hospitalization Due to Influenza in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2021 Nov 2;73(9):1722-1732.

¹⁵ Mallory RM et al. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of LAIV4 and IIV in children aged 6 months to 17 years during the 2016-2017 season. Vaccine. 2020 Apr 16;38(18):3405-3410.

¹⁶ Caspard H et al. Live-Attenuated Influenza Vaccine Effectiveness in Children From 2009 to 2015-2016: A Systematic Review and Meta-Analysis. Open Forum Infect Dis. 2017 Jul 24;4(3):ofx111.

¹⁷ Minozzi S et al. Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. EClinicalMedicine. 2022 Mar 25;46:101331.

- Une seule revue évalue l'efficacité indirecte de la vaccination des enfants d'âge scolaire sur la prévention de la grippe chez les personnes vivant dans l'environnement proche des enfants¹⁸ ;
- **Cinq revues systématiques sans mét-a-analyse**^{19,20,21,22,23} dont une revue concernant le projet DRIVE (*Development of Robust and Innovative Vaccine Effectiveness*) qui est un projet multicentrique public-privé financé par l'IMI (*Innovative medicines initiative*)²⁴. DRIVE est une plate-forme qui a pour objectif d'évaluer chaque année l'efficacité du vaccin contre la grippe ;
 - Trois études publiées postérieurement aux mét-a-analyses ayant évalué l'efficacité directe de la vaccination contre la grippe saisonnière chez l'enfant sans comorbidité, en particulier la prévention de l'infection^{25,26,27} sauf une étude (Sinnathamby et al. 2022) qui a évalué l'efficacité directe et indirecte de la vaccination contre la grippe ;
 - Deux enquêtes française et américaine ayant évalué l'impact de la voie d'administration sur l'acceptabilité de la vaccination antigrippale^{28,29}.

Données d'efficacité des programmes de vaccination contre la grippe saisonnière

→ Efficacité directe et indirecte de la vaccination antigrippale chez les enfants sans comorbidité

Revue systématique de la Cochrane, 2018¹²

En ce qui concerne l'efficacité directe de la vaccination chez les enfants sans comorbidité en comparaison à un placebo ou à l'absence de vaccination, les auteurs ont conclu que la vaccination des enfants âgés de 3 à 16 ans :

- **les vaccins vivants atténus** diminuent la proportion d'enfants ayant eu une grippe confirmée de 18 % à 4 % (soit une efficacité vaccinale de 78 %, IC_{95%} = [59 ; 89] ; **niveau de confiance modéré**) et diminuent le nombre de cas de syndrome grippal de 17 % à 12 % (soit une efficacité vaccinale de 31 %, IC_{95%} = [20 ; 40] ; **niveau de confiance faible**). **Les auteurs ont estimé qu'il faudrait que 7 enfants soient vaccinés pour prévenir 1 cas de grippe, et 20 pour prévenir 1 cas de syndrome grippal.** Concernant l'efficacité contre les OMA, les auteurs ont

¹⁸ Yin JK et al. Systematic Review and Meta-analysis of Indirect Protection Afforded by Vaccinating Children Against Seasonal Influenza: Implications for Policy. Clin Infect Dis. 2017 Sep 1;65(5):719-728.

¹⁹ Stuurman AL et al. DRIVE Public Partners. Brand-specific influenza vaccine effectiveness estimates during 2019/20 season in Europe - Results from the DRIVE EU study platform. Vaccine. 2021 Jun 29;39(29):3964-3973.

²⁰ Orrico-Sánchez A et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccination in healthy children. A review of current evidence. Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed). 2023 Aug-Sep;41(7):396-406.

²¹ Bansal A et al. Safety, Immunogenicity, Efficacy and Effectiveness of Inactivated Influenza Vaccines in Healthy Pregnant Women and Children Under 5 Years: An Evidence-Based Clinical Review. Front Immunol. 2021 Oct 6;12:744774.

²² Friedman L et al. Exploring indirect protection associated with influenza immunization - A systematic review of the literature. Vaccine. 2019 Nov 20;37(49):7213-7232.

²³ Lindsey BB et al. The efficacy, effectiveness, and immunogenicity of influenza vaccines in Africa: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2019 Apr;19(4):e110-e119.

²⁴ Innovative medicines initiative : l'initiative technologique conjointe en matière de médicaments innovants a pour finalité, de permettre une meilleure coopération entre les industriels d'un domaine et les scientifiques.

²⁵ Sinnathamby MA et al. Uptake and impact of vaccinating primary school children against influenza: Experiences in the fourth season of the live attenuated influenza vaccination programme, England, 2016/2017. Influenza Other Respir Viruses. 2022 Jan;16(1):113-124.

²⁶ Boddington NL et al. Live-attenuated influenza vaccine effectiveness against hospitalization in children aged 2-6 years, the first three seasons of the childhood influenza vaccination program in England, 2013/14-2015/16. Influenza Other Respir Viruses. 2022 Sep;16(5):897-905.

²⁷ Emborg HD et al. A late sharp increase in influenza detections and low interim vaccine effectiveness against the circulating A(H3N2) strain, Denmark, 2021/22 influenza season up to 25 March 2022. Euro Surveill. 2022 Apr;27(15):2200278.

²⁸ Marien AG et al. Parental acceptance of an intranasal vaccine: Example of influenza vaccine. Arch Pediatr. 2019 Feb;26(2):71-74.

²⁹ Santibanez TA et al. Do parents prefer inactivated or live attenuated influenza vaccine for their children? Vaccine. 2018 Nov 19;36(48):7300-7305.

identifié une étude qui montrait un risque similaire d'otite dans les deux groupes ($RR = 0,98$, $IC_{95\%} = [0,95 ; 1,01]$). Aucune donnée pertinente n'a été identifiée sur les risques d'hospitalisation ;

- **les vaccins inactivés** diminuent la proportion d'enfants ayant eu une grippe confirmée de 30 % à 11 % (soit une efficacité vaccinale de 64 %, $IC_{95\%} = [52 ; 72]$; **niveau de confiance élevé**) et diminuent le nombre de cas de syndrome grippal de 28 % à 20 % (soit une efficacité vaccinale de 28 %, $IC_{95\%} = [21 ; 35]$; **niveau de confiance modéré**). **Les auteurs ont estimé qu'il faudrait que 5 enfants soient vaccinés pour prévenir 1 cas de grippe, et 12 pour prévenir 1 cas de syndrome grippal.** Concernant l'efficacité sur les OMA, aucune différence n'a été démontrée entre les enfants vaccinés et les enfants non vaccinés ($RR = 1,15$, $IC_{95\%} = [0,95 ; 1,40]$; niveau de confiance modérée). Les données disponibles étaient insuffisantes pour permettre de conclure à une efficacité de la vaccination antigrippale sur les hospitalisations, la fièvre et les nausées (niveau de confiance faible) ;
- aucune conclusion ne peut être formulée quant à une efficacité vaccinale chez les enfants d'âge < 2 ans, les auteurs ayant identifié très peu d'essais randomisés chez les enfants de 6 mois à 2 ans.

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

Revue systématique de la Cochrane, 2017¹³

Les méta-analyses comparant les vaccins contre la grippe saisonnière (mono-, bi- ou trivalents) chez les enfants âgés de 6 mois à 6 ans versus placebo ou absence de vaccination ont montré :

- une réduction d'au moins un épisode d'OMA sur les 6 mois de suivi. Les auteurs concluent qu'il faudrait vacciner 25 enfants ($IC_{95\%} = [12 ; 100]$) pour prévenir un épisode d'OMA ;
- une absence de différence entre les deux types de vaccins trivalents utilisés ;
- une réduction de l'utilisation d'antibiotiques chez les enfants vaccinés (2 essais, 1 223 enfants ; $RR = 0,70$, $IC_{95\%} = [0,59 ; 0,83]$) ;
- une absence de différence dans l'utilisation des autres soins de santé ;
- une augmentation de la fièvre (7 essais, 10 615 enfants ; $RR = 1,15$, $IC_{95\%} = [1,06 ; 1,24]$), des rhinorrhées (6 essais, 10 563 enfants ; $RR = 1,17$, $IC_{95\%} = [1,07 ; 1,29]$) et une absence de différence sur les pharyngites.

Autres revues systématiques avec méta-analyse

Les résultats de la revue systématique de Minozzi et al. 2022¹⁷ ont montré que :

Grippe confirmée en laboratoire :

- les vaccins trivalents inactivés sont plus efficaces que le placebo, chez les enfants < 18 ans (placebo versus vaccin : $RR = 0,60$, $IC_{95\%} = [0,48 ; 0,76]$) et chez ceux ≤ 5 ans (placebo versus vaccin : $RR = 0,65$, $IC_{95\%} = [0,51 ; 0,82]$) (bon niveau de preuve) ;
- l'hétérogénéité des méta-analyses comparant le placebo aux vaccins trivalents vivants atténués étant très élevée, les résultats sont ininterprétables quelle que soit la catégorie d'âges considérée ;

- par rapport au vaccin trivalent inactivé, le vaccin trivalent vivant atténué est plus efficace (RR de grippe (inactivé versus vivant atténué) = 0,52, IC_{95%} = [0,22 ; 0,82]) dans la réduction de grippe confirmée en laboratoire.

Syndrome grippal :

- les vaccins trivalents inactivés ont une efficacité de 39 % chez les enfants d'âge < 18 ans mais les résultats ne sont pas significatifs chez ceux ≤ 5 ans (niveau de preuve modéré) ;
- les vaccins trivalents vivants atténués sont plus efficaces que le placebo chez les enfants < 18 ans (niveau de preuve modéré).

Otites moyennes aigües, hospitalisation, décès :

- aucun des vaccins (trivalent inactivé, trivalent vivant atténué, tétravalent inactivé) ne s'est avéré plus efficace que le placebo.

En ce qui concerne les autres revues systématiques^{14,15,16,18}, les méta-analyses réalisées sont en faveur d'une efficacité de la vaccination chez l'enfant sur la prévention de la grippe (efficacité qui varie avec la saison et le type de grippe) ou sur le risque de fièvre associée à une surinfection bronchique post-grippale. Aucune donnée issue de ces revues systématiques n'a rapporté un impact de la vaccination sur les OMA, les hospitalisations ou les décès chez l'enfant ayant une grippe confirmée. Globalement, aucune différence n'a été observée en ce qui concerne l'efficacité des vaccins selon le type de vaccin.

Revues systématiques sans métanalyse

Les résultats de la revue systématique de Stuurman et al. 2021¹⁹ ont montré que :

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

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

- Le diagnostic de grippe saisonnière a été confirmé par analyse biologique (RT-PCR pour la majorité, excepté pour deux sites espagnols où une détection antigénique a été utilisée conformément à leur routine clinique pédiatrique).
- Le critère de jugement était le nombre d'hospitalisations pour grippe compliquée ou non (quelle que soit la définition clinique).

Les résultats rapportés par les auteurs ont montré les éléments suivants :

- Étude contrôlée à test négatif : 2 370 enfants âgés de 6 mois à 17 ans ont été inclus et suivis en soins primaires (la couverture vaccinale était de 5,8 % chez les enfants ayant la grippe et de 13 % dans le groupe contrôle) et 1 391 enfants âgés de 6 mois à 17 ans ont été inclus et suivis en milieu hospitalier (la couverture vaccinale était de 3,3 % chez les enfants ayant la grippe et de 5,1 % dans le groupe contrôle). L'efficacité vaccinale contre la grippe chez les enfants en soins primaires a été estimée à 64 % (IC_{95%} = [44 ; 80]) quelle que soit la marque de vaccin, et

à 61 % ($IC_{95\%} = [38 ; 77]$) pour VAXIGRIP TETRA (spécialité vaccinale utilisée dans 58 % des cas) ;

- ➔ Étude observationnelle : la cohorte finlandaise a suivi 168 020 sujets-années d'enfants âgés de 6 mois à 6 ans (1 834 cas de grippe ont été recensés dont 81 % chez les enfants non vaccinés). Parmi les enfants vaccinés, les trois quarts ont reçu FLUENZ TETRA (vaccin grippal vivant atténué, nasal) et un quart a reçu VAXIGRIP TETRA. L'efficacité vaccinale contre tous types de grippe a été de 68 %, $IC_{95\%} = [58 ; 75]$ pour FLUENZ TETRA et de 71 %, $IC_{95\%} = [56 ; 80]$ pour VAXIGRIP TETRA (vaccin grippal vivant atténué, nasal).

La revue systématique intégrant les résultats de l'essai multicentrique DRIVE confirment l'efficacité de la vaccination sur la prévention de la grippe chez l'enfant vacciné.

Les quatre autres revues systématiques sans méta-analyse^{20,21,22,23} sont de qualité méthodologique inégale. L'efficacité vaccinale (vaccins inactivés trivalents ou tétravalent, vaccin trivalent vivant atténué) varie selon les études, les saisons grippales et les pays dont sont issues ces études, l'efficacité majeure concernant la prévention de la grippe chez les enfants vaccinés.

Etudes publiées postérieurement aux méta-analyses

L'étude de Sinnathamby et al. 2022²⁵ a évalué l'impact direct et indirect de la vaccination sur la saison grippale 2016-2017 dans 3 groupes d'âges (< 5 ans, 5-10 ans et 11-16 ans), en comparant des zones pilotes dans lesquelles les enfants d'âge scolaire de primaire ont été vaccinés (couverture vaccinale comprise entre 44 % et 73 %) contre la grippe saisonnière et des zones non pilotes dans lesquelles les enfants n'ont pas été vaccinés (couverture vaccinale comprise entre 37 % et 55 %). Les auteurs ont conclu que :

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

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

En ce qui concerne les autres études^{26,27} les résultats ont montré une efficacité vaccinale dans la prévention de la grippe qui varie selon l'âge, la saison grippale et le type de virus entre 50 et 65 %.

Données d'impact de la voie d'administration sur l'acceptabilité de la vaccination

Une étude française (Marien et al. 2019)²⁸ a évalué comparativement l'acceptabilité du vaccin vivant atténué contre la grippe administré par voie nasale à celle du vaccin injectable. Il s'agissait d'une étude rétrospective, incluant les parents ($n = 67$) d'enfants avec comorbidité ($n = 79$) et vaccinés contre la grippe par le vaccin vivant atténué durant la saison 2013-2014. L'importance de la vaccination a été reconnue par 99 % des parents, mais seulement 58 % d'entre eux ont accepté la forme injectable. Au total, 48 parents avaient des enfants qui, dans le passé, avaient reçu les 2 types de vaccins : leurs avis sur la qualité globale du vaccin, sur sa tolérance, ont été significativement meilleurs pour le vaccin vivant administré par voie nasale que pour le vaccin injectable. Enfin, concernant les vaccinations à venir pour leur enfant, 81 % préféreraient le vaccin vivant, principalement en raison de l'absence d'utilisation d'aiguille et/ou du caractère moins douloureux, et 18 % préféreraient le vaccin inactivé, en raison de la plus grande facilité d'administration ou par habitude.

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

Une étude américaine (Santibanez et al. 2018)²⁹ a évalué les préférences des parents aux États-Unis concernant le choix du vaccin contre la grippe administré à leurs enfants âgés de 2 à 17 ans (vaccin vivant atténué par voie nasale ou vaccin inactivé par voie intramusculaire). L'étude a porté sur 2 saisons successives avec 20 649 enfants vaccinés en 2014-2015 et 19 951 en 2015-2016. En 2014, 55 % des parents d'enfants vaccinés interrogés (54 % en 2015) n'ont rapporté aucune préférence quant au choix du vaccin, 23 % (22 % en 2015) ont préféré le vaccin vivant atténué et 22 % (25 % en 2015) ont préféré le vaccin inactivé. Au total, sur les 8 460 parents interrogés, 4 258 ont préféré le vaccin vivant atténue et 4 202 ont préféré le vaccin inactivé. La principale raison pour préférer le vaccin atténue a été la voie d'administration dans 71 % des cas. La principale raison pour préférer le vaccin inactivé a été l'efficacité supposée meilleure dans 29 % des cas.

Les auteurs ont conclu que la majorité des parents n'avaient pas de préférence quant au choix du vaccin. A noter que cette étude concerne, comme l'étude française, des parents ayant par définition déjà accepté la vaccination de leur enfant.

3.3 Rappel des données cliniques issues dans l'avis de la HAS du 12 décembre 2024

La Commission technique des vaccinations précise dans son avis du 12 décembre 2024 qu'en l'absence de nouvelle donnée clinique disponible sur la forme trivalente du vaccin FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal), le titulaire de l'AMM, ASTRAZENECA, documente l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance du vaccin FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal) dans sa forme trivalente sur la base de données issues d'études cliniques réalisées à partir de la précédente version de vaccin trivalent, et de données issues de la littérature.

En termes d'immunogénicité :

L'immunogénicité du vaccin FLUENZ (vaccin grippal vivant atténué, nasal) a été évaluée dans trois études d'efficacité randomisées :

- ➔ **Etude AV006** : *versus placebo chez des enfants sans comorbidité.*
- ➔ **Etude D153-P514** : *versus vaccin inactivé chez de jeunes enfants ayant des affections respiratoires récidivantes.*
- ➔ **Etude D153-P515** : *versus vaccin inactivé chez des enfants et adolescents souffrant d'asthme.*

L'immunogénicité reposait sur la réponse immune induite par le vaccin FLUENZ (vaccin grippal, vivant atténué, nasal) mesurée par le titre des anticorps contre l'hémagglutinine du virus grippal.

Les principales conclusions concernant l'immunogénicité des vaccins vivants atténuerés dans la recommandation de la HAS de 2023³⁰ sont les suivants :

- des taux de séroconversion **plus importants** sont observés avec **les vaccins vivants atténuerés** chez les individus séronégatifs à l'inclusion par rapport aux individus séropositifs à l'inclusion, à la fois dans des populations d'enfants et d'adultes.
- l'immunité acquise naturellement contre la grippe dure typiquement plus longtemps et est plus large que celle induite par les vaccins inactivés, produisant une protection à la fois contre des souches antigéniquement similaires et des souches avec des glissements antigéniques. Il est supposé que le vaccin vivant atténué puisse stimuler une activité immunogène similaire à celle d'une infection naturelle du fait de l'exposition à plus d'antigènes présentés par le virus vaccinal par comparaison avec un vaccin inactivé. Le vaccin vivant atténué pourrait stimuler une réponse immune muqueuse à IgA et/ou cellulaire T et la production d'anticorps humoraux ayant une réaction croisée plus large qui peuvent conférer une protection croisée dans des circonstances où il y a une concordance suboptimale entre les souches grippales vaccinales et épidémiques.

Les vaccins vivants atténuerés se montrent autant, sinon plus, immunogènes que les vaccins trivalents inactivés chez les enfants.

En termes d'efficacité :

Les données d'efficacité de FLUENZ (vaccin grippal vivant atténué, nasal) sur la population pédiatrique proviennent de **9 études contrôlées** menées sur plus de 20 000 nourrissons et enfants, jeunes et adolescents, sur 7 saisons grippales³¹. Quatre études (D153-P501, -P502, -P504 et AV006) randomisées en double aveugle *versus placebo* incluaient une deuxième vaccination au cours de la seconde saison. Le vaccin FLUENZ (vaccin grippal vivant atténué, nasal) a montré sa supériorité sur le vaccin grippal injectable dans 3 études *versus* un vaccin injectable trivalent inactivé :

- ➔ **Etude MI-CP111** : chez des enfants sans comorbidité.
- ➔ **Etude D153-514** : chez des enfants ayant des affections respiratoires récidivantes.
- ➔ **Etude D153-515** : chez des enfants et adolescents souffrant d'asthme.

Ces études ont été intégrées aux méタanalyses présentées dans le paragraphe précédent.

Les tableaux suivants résument les résultats en termes d'efficacité sur la population pédiatrique.

Tableau 1 : Efficacité de FLUENZ dans les études pédiatriques contrôlées *versus placebo*

| Numéro de l'étude | Région | Tanche d'âge (mois) | Nombre de sujets ^a | Saison grippale | Efficacité [IC 95%] ^b Souches antigéniquement apparentées | Efficacité [IC 95%] ^b quelle que soit la souche |
|-------------------|--------|---------------------|-------------------------------|-----------------|--|--|
| D153-P502 | Europe | 6 à 35 | 1 616 | 2000-2001 | 85,4% [74,3 ; 92,2] | 85,9% [76,3 ; 92,0] |
| | | | | 2001-2002 | 88,7% [82,0 ; 93,2] | 85,8% [78,6 ; 90,9] |

³⁰ HAS - Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière

³¹ Fluenz, INN-influenza vaccine (live attenuated, nasal)

| | | | | | | |
|-----------|---------------------------------------|---------|-------|-----------|----------------------------------|----------------------------------|
| D153-P504 | Afrique, Amérique latine | 6 à 35 | 1 886 | 2001 | 73,5% [63,6 ; 81,0] ^c | 72,0% [61,9 ; 79,8] ^c |
| | | | | 2002 | 73,6% [33,3 ; 91,2] | 46,6% [14,9 ; 67,2] |
| D153-P513 | Asie/Océanie | 6 à 35 | 1 041 | 2002 | 62,2% [43,6 ; 75,2] | 48,6% [28,8 ; 63,3] |
| D153-P522 | Europe, Asie/Océanie, Amérique latine | 11 à 24 | 1 150 | 2002-2003 | 78,4% [50,9 ; 91,3] | 63,8% [36,2 ; 79,8] |
| D153-P501 | Asie/Océanie | 12 à 35 | 2 764 | 2000-2001 | 72,9% [62,8 ; 80,5] | 70,1% [60,9 ; 77,3] |
| | | | | 2001-2002 | 84,3% [70,1 ; 92,4] ^d | 64,2% [44,2 ; 77,3] ^d |
| AV006 | Etats-Unis | 15 à 71 | 1 259 | 1996-1997 | 93,4% [87,5 ; 96,5] | 93,4% [87,5 ; 96,5] |
| | | | | 1997-1998 | 100% [63,1 ; 100] | 87,1% [77,7 ; 92,6] ^e |

^a Nombre de sujets de l'étude pour une analyse de l'efficacité sur la première année. ^b Réduction de la maladie grippale confirmée par culture comparativement au placebo. ^c Les données présentées pour l'essai clinique D153-P504 s'appliquent aux sujets ayant reçu deux doses du vaccin à l'étude. Chez les sujets n'ayant pas été précédemment vaccinés et ayant reçu une dose la première année, l'efficacité était de respectivement 57,7 % [44,7 ; 67,9] et 56,3 % [43,1 ; 66,7], corroborant ainsi la nécessité de deux doses de vaccin chez les enfants n'ayant pas été vaccinés précédemment. ^d Chez les sujets ayant reçu 2 doses la première année et un placebo la deuxième année, l'efficacité au cours de la seconde année était respectivement de 56,2 % [30,5 ; 72,7] et 44,8 % [18,2 ; 62,9], dans l'essai D153-P501, corroborant ainsi la nécessité d'une nouvelle vaccination lors de la deuxième saison. ^e Les souches principales circulantes étaient antigéniquement différentes de la souche H3N2 présente dans le vaccin ; l'efficacité comparée avec la souche non antigéniquement apparentée à A/H3N2 était de 85,9% [75,3 ; 91,9].

Tableau 2 : Efficacité relative de FLUENZ dans les études pédiatriques contrôlées versus un vaccin grippal injectable

| Numéro de l'étude | Région | Tranche d'âge | Nombre de sujets | Saison grippale | Efficacité [IC 95%] ^a Souches antigéniquement apparentées | Efficacité [IC 95%] ^a quelle que soit la souche |
|-------------------|----------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|--|--|
| MI-CP111 | Etats-Unis, Europe, Asie/Océanie | 6 à 59 mois | 7 852 | 2004-2005 | 44,5% [22,4 ; 60,6] ^b | 54,9% [45,4 ; 62,9] ^{b,c} |
| D153-P514 | Europe | 6 à 71 mois | 2 085 | 2002-2003 | 52,7% [21,6 ; 72,2] ^b | 52,4% [24,6 ; 70,5] ^{b,d} |
| D153-P515 | Europe | 6 mois à 17 ans | 2 211 | 2002-2003 | 34,7% [3,9 ; 56,0] ^b | 31,9% [1,1 ; 53,5] ^b |

^a Réduction de la maladie grippale confirmée par culture comparativement au vaccin grippal injectable. ^b De cas en moins par rapport au vaccin injectable. ^c Fluenz est associé à 55,7 % [39,9 ; 67,6] de cas en moins par rapport au vaccin grippal injectable sur 3 686 nourrissons et enfants âgés de 6 à 23 mois et 54,4 % [41,8 ; 64,5] de cas en moins, sur 4 166 enfants âgés de 24 à 59 mois. ^d Fluenz est associé à 64,4 % [1,4 ; 88,8] de cas en moins par rapport au vaccin grippal injectable sur 476 nourrissons et enfants âgés de 6 à 23 mois et 48,2 % [12,7 ; 70,0] de cas en moins, sur 1 609 enfants âgés de 24 à 71 mois.

Sur la base de ces données cliniques, l'efficacité induite par le vaccin FLUENZ (vaccin grippal vivant atténué, nasal) est acceptable chez les sujets âgés de 6 mois à 17 ans.

3.4 Autres données

Par ailleurs, le laboratoire a également fourni les études suivantes :

- ➔ Une méta-analyse³² de 2009 incluant 9 études cliniques pédiatriques évaluant l'efficacité et la tolérance de FLUENZ (vaccin grippal vivant atténué, nasal) versus placebo (AV006, D153-P501, D153-P502, D153-P504, D153-P513, D153-P522) ou versus vaccin grippal injectable (D153-P514, D153-P515, M1-CP111).

³² Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, Hamilton H, Oleka NA, Malinoski FJ, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: A meta-analysis of nine randomized clinical trials. Vaccine. 11 févr 2009;27(7):1101-10.

- ➔ Une étude³³ de 2010 incluant les données de 4 études cliniques (études AV006 ; M1-CP111 ; D153-P514 et D153-P515) comparant l'efficacité vaccinale de FLUENZ (vaccin grippal vivant atténué, nasal) chez les enfants de 15-84 mois ayant reçu un placebo et ceux de 6 mois à 17 ans avant reçu un vaccin trivalent inactivé.
- ➔ Une étude³⁴ de 2011 incluant 8 études cliniques randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo ayant évalué la réduction de l'incidence des otites moyennes aiguës après vaccination contre la grippe, chez des enfants âgés de 6 à 83 mois.
- ➔ Une étude³⁵ de 2024 évaluant l'efficacité en vie réelle des vaccins antigrippaux contre les formes sévères de grippe chez les enfants entre 2015 et 2020.
- ➔ Des études publiées entre 2018 et 2020^{36,37,38,39,40,41} évaluant l'utilisation du vaccin dans d'autres pays.

Ces études cliniques incluses dans ces analyses ont été présentées ou déjà intégrées dans les méta-analyses présentées dans cet avis. Les données n'ayant pas été prises en compte dans la recommandation vaccinale de février 2023 et décembre 2024 ne sont pas détaillé dans cet avis.

3.5 Profil de tolérance

Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance

Les données sur la tolérance en cas d'utilisation de FLUENZ proviennent d'études cliniques avec FLUENZ chez plus de 29 000 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans, d'études de tolérance post-autorisation avec FLUENZ chez plus de 84 000 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et d'études cliniques avec FLUENZ TETRA chez plus de 2 000 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans.

Des données de tolérance supplémentaires ont été obtenues lors de l'expérience en post-commercialisation avec FLUENZ et FLUENZ TETRA.

Dans les études cliniques, les profils de tolérance de FLUENZ et FLUENZ TETRA étaient similaires.

³³ Belshe RB, Toback SL, Yi T, Ambrose CS. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 6 months to 17 years of age. *Influenza Other Respir Viruses*. 1 mai 2010;4(3):141-5.

³⁴ Block SL, Heikkinen T, Toback SL, Zheng W, Ambrose CS. The efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza-associated acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. mars 2011;30(3):203-7.

³⁵ Sumner KM, Sahni LC, Boom JA et al. Estimated Vaccine Effectiveness for Pediatric Patients With Severe Influenza, 2015-2020. *JAMA Network Open*. 2024;7(12):e2452512. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.52512

³⁶ Baum U, Kulathinal S, Auranen K, Nohynek H. Effectiveness of 2 Influenza Vaccines in Nationwide Cohorts of Finnish 2-Year-Old Children in the Seasons 2015–2016 Through 2017–2018. *Clin Infect Dis* [Internet]. 5 nov 2020 [cité 17 juill 2024];71(8):e255-61. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article/71/8/e255/5709633>

³⁷ Fragaszy EB, Warren-Gash C, White PJ, Zambon M, Edmunds WJ, Nguyen-Van-Tam JS, et al. Effects of seasonal and pandemic influenza on health-related quality of life, work and school absence in England: Results from the Flu Watch cohort study. *Influenza Other Respir Viruses*. janv 2018;12(1):171-82.

³⁸ Chow MYK, Yin JK, Heron L, Morrow A, Dierig A, Booy R, et al. The impact of influenza-like illness in young children on their parents: a quality of life survey. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. juin 2014;23(5):1651-60.

³⁹ Thorrington D, Balasegaram S, Cleary P, Hay C, Eames K. Social and Economic Impacts of School Influenza Outbreaks in England: Survey of Caregivers. *J Sch Health*. 2017;87(3):209-16.

⁴⁰ Pebody R, Sile B, Warburton F, Sinnathamby M, Tsang C, Zhao H, et al. Live attenuated influenza vaccine effectiveness against hospitalisation due to laboratory-confirmed influenza in children two to six years of age in England in the 2015/16 season. *Eurosurveillance* [Internet]. 26 janv 2017 [cité 19 avr 2023];22(4):30450. Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.4.30450>

⁴¹ Hardelid P, Ghebremichael-Weldeslassie Y, Whitaker H, Rait G, Gilbert R, Petersen I. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine in preventing amoxicillin prescribing in preschool children: a self-controlled case series study. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1 mars 2018 [cité 19 avr 2023];73(3):779-86. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx463>

L'effet indésirable le plus fréquemment observé lors des études cliniques chez les patients était une congestion nasale/rhinorrhée.

Liste des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont rapportées comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$) Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) Peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) Rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) Très rare ($< 1/10\,000$)

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité (y compris œdème facial, urticaire et, très rarement, réactions anaphylactiques)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : diminution de l'appétit

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très fréquent : congestion nasale/rhinorrhée

Peu fréquent : épistaxis

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruption cutanée

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : myalgie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : malaise

Fréquent : fièvre

Population pédiatrique

Dans une étude clinique contrôlée versus un vaccin grippal injectable (MI-CP111), une augmentation du nombre d'hospitalisations (toutes causes confondues) a été observée dans les 180 jours suivant l'administration de la dernière dose du vaccin, chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 11 mois (6,1 % avec FLUENZ contre 2,6 % avec le vaccin grippal injectable). La plupart des hospitalisations étaient dues à des infections des voies respiratoires et gastro-intestinales et sont survenues plus de 6 semaines après la vaccination. Le taux d'hospitalisations n'a pas augmenté chez les patients âgés de 12 mois et plus ayant reçu FLUENZ. Dans cette étude, une augmentation de la fréquence des épisodes de sifflement sur 42 jours a été observée chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 23 mois (5,9 % avec FLUENZ contre 3,8 % avec le vaccin grippal injectable). La fréquence des épisodes de sifflement n'a pas augmenté chez les patients âgés de 24 mois et plus ayant reçu FLUENZ. **L'utilisation de FLUENZ n'est pas indiquée chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 24 mois (voir rubrique 4.2 du RCP).**

De très rares cas de syndrome de Guillain-Barré et d'exacerbation des symptômes du syndrome de Leigh (encéphalomyopathie mitochondriale) ont également été observés après commercialisation avec FLUENZ. »

Données issues du Plan de Gestion de Risques

Le vaccin FLUENZ dispose d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) qui ne comporte aucun risque important identifié, aucun risque important potentiel ou aucune information manquante (dernière mise à jour du PGR au 31 août 2023).

3.6 Modification du parcours de soins

FLUENZ (vaccin grippal vivant atténué, nasal) est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin concernée au regard de son administration par voie intranasale permettant une meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille.

3.7 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Le vaccin FLUENZ (vaccin antigrippal, trivalent, vivant atténué, nasal) nouvellement autorisé dans sa forme trivalente en tant que **vaccin antigrippal, vivant atténué, nasal**, est indiqué dans la prévention de la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans.

Suite à l'actualisation des recommandations HAS relatives au vaccin FLUENZ (vaccin antigrippal, trivalent, vivant atténué, nasal) trivalent **conformément à la recommandation de l'OMS (hémisphère Nord) pour la saison 2024/2025** publiées en décembre 2024, la Commission de la transparence prend acte que les vaccins trivalents soient intégrés dans **la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière pour la saison hivernale 2025/2026**.

À la suite des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en février 2024⁴², l'Agence Européenne du Médicament (EMA) recommande que la souche grippale de la lignée B/Yamagata soit retirée des vaccins vivants atténusés contre la grippe, idéalement pour la saison grippale 2024/2025, pour cause de non-détection de circulation de cette souche du virus depuis mars 2020⁴³. Pour tous les autres vaccins antigrippaux (vaccins inactivés, recombinants), l'objectif est d'achever la transition vers des formulations trivalentes pour la saison 2025/2026. **Ainsi, les nouveaux vaccins antigrippaux, dans leur forme trivalente, devront être intégrés à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière pour la campagne hivernale 2025/2026, afin de remplacer leurs homologues actuels quadrivalents.**

Sur la base des données d'efficacité, d'immunogénicité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact de FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal) sur la morbidité, en particulier dans la réduction de l'incidence des cas de grippe confirmés en laboratoire et de l'incidence des syndromes grippaux, au même titre que les autres vaccins antigrippaux trivalents, inactivés.

Quel que soit le type de vaccin (vivant atténué ou inactivé), il n'existe peu ou pas de données de bonne qualité méthodologique sur l'efficacité vaccinale sur les hospitalisations ou sur la mortalité ; et notamment aucune conclusion n'est possible quant à l'efficacité vaccinale chez les enfants âgés de moins de 2 ans, comme l'ont souligné les auteurs des revues Cochrane et des revues systématiques avec métá-analyse postérieures à ces revues Cochrane.

Le profil de tolérance était favorable dans les études, cependant les études cliniques avec FLUENZ (vaccin antigrippal vivant atténué, nasal) ont indiqué un pic d'incidence de présence du virus vaccinal 2 à 3 jours après la vaccination. Dans les situations où le contact avec des patients sévèrement immunodéprimés ne peut être évité, le risque potentiel de transmission du virus vaccinal de la grippe

⁴² [Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season & Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024 southern hemisphere influenza season](#)

⁴³ [EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

doit être mis en balance avec le risque de contracter et transmettre un virus de la grippe de type sauvage.

A noter également que ce vaccin n'est pas recommandé chez les moins de deux ans en raison d'une augmentation du nombre d'hospitalisations (toutes causes confondues) observée dans les 180 jours suivant l'administration de la dernière dose du vaccin, chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 11 mois.

En raison de son administration par voie intranasale permettant une meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille, il est attendu un impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie des sujets vaccinés.

Sur la base des données disponibles, il est attendu un impact de FLUENZ (vaccin antigrippal, trivalent, vivant atténué, nasal) sur la morbi-mortalité, au même titre que sa forme tétravalente et les autres vaccins disponibles contre la grippe.

En conséquence, FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal) contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de cette infection et de ses complications.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations vaccinales en vigueur (avis de la HAS du 12 décembre 2024), la composition du vaccin FLUENZ (vaccin antigrippal, trivalent, vivant atténué, nasal) trivalent est conforme à la recommandation de l'OMS (hémisphère Nord) pour la saison 2024/2025.

La HAS est favorable à ce que le vaccin trivalent FLUENZ (vaccin antigrippal, trivalent, vivant atténué, nasal) soit intégré à la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière pour la saison hivernale 2025/2026. Sa composition devra être conforme à la recommandation de l'OMS (hémisphère Nord), pour la saison 2025/2026.

La HAS précise que les recommandations vaccinales actuellement en vigueur pour le vaccin FLUENZ TETRA (vaccin antigrippal, vivant atténué, nasal) sont valables pour le vaccin FLUENZ (vaccin antigrippal, trivalent, vivant atténué, nasal) : la HAS recommande que la forme trivalente du vaccin FLUENZ (vaccin antigrippal, trivalent, vivant atténué, nasal) soit utilisée préférentiellement pour la vaccination antigrippale des enfants à partir de 2 ans, compte tenu de sa meilleure acceptabilité chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille.

Il est à noter, qu'à date, l'AMM du vaccin quadrivalent FLUENZ (vaccin antigrippal, trivalent, vivant atténué, nasal) n'a pas été abrogée et est toujours valide.

➔ Dans le périmètre du remboursement

La Commission de la Transparence considère que FLUENZ (vaccin antigrippal, trivalent, vivant atténué, nasal) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants avec et sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus.

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques. Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable.

Par ailleurs, les mesures barrières d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risques particuliers.

Ces deux mesures constituent la pierre angulaire de la prévention de la grippe.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont limités aux vaccins trivalents.

Les CCP sont les nouveaux vaccins antigrippaux, dans leur forme trivale, intégrés à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière pour la campagne hivernale 2025/2026, afin de remplacer leurs homologues actuels quadrivalents.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La grippe est une maladie virale aiguë, très contagieuse. Des complications parfois graves surviennent plus volontiers chez les personnes fragilisées par des maladies sous-jacentes et/ou âgées de plus de 65 ans.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important.
- ➔ Il existe des alternatives vaccinales, à savoir les autres vaccins trivalents.
- ➔ FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal) peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence (2,5 millions de personnes concernées chaque année) et du profil de gravité de la grippe qui peut entraîner des complications graves notamment chez les personnes ayant des facteurs de risques particuliers (près de 3 000 cas graves admis en service de réanimation pour la saison 2017-2018),
- de l'objectif de santé publique visant à réduire la morbidité et la mortalité de cette infection,
- du fait que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et ses complications,
- de l'objectif d'améliorer la couverture vaccinale pour atteindre 75 % minimum dans les populations ciblées par la vaccination,
- du besoin médical à répondre aux recommandations de l'OMS endossées par la HAS afin de pouvoir assurer la vaccination saisonnière de l'ensemble des populations recommandées lors des prochaines saisons grippales,
- de l'impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins,

- de l'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie en raison de son administration par voie intranasale permettant une meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille,

FLUENZ (vaccin antigrippal, trivalent, vivant atténué, nasal) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique au même titre que les autres vaccins trivalents disponibles chez les nourrissons et les enfants âgés de plus de 2 ans pour prévenir la grippe. Cet impact reste dépendant d'une part de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations cibles et d'autre part de la protection conférée par le vaccin saisonnier vis-à-vis des souches virales circulantes.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal), est important dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants âgés de 2 à 17 ans révolus, selon les recommandations en vigueur de la HAS (avis du 12 décembre 2024).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal) dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants avec et sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, selon les recommandations en vigueur de la HAS (avis du 12 décembre 2024) et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'efficacité vaccinale (EV) démontrée avec les vaccins vivants atténués dans la réduction de l'incidence des cas de grippe confirmés en laboratoire (EV de 78 %, IC_{95%} = [59 ; 89]) et des syndromes grippaux (EV de 31 %, IC_{95%} = [20 ; 40]) issue de la revue Cochrane de 2018 ;
- de la supériorité démontrée du vaccin trivalent vivant atténué, nasal par rapport au vaccin trivalent inactivé en termes de réduction de l'incidence des cas de grippe confirmée en laboratoire : RR de grippe (inactivé versus vivant atténué) = 0,52, IC_{95%} = [0,22 ; 0,82] (méta-analyse de Minozzi et al. 2022) ;
- de l'absence d'impact démontré en termes de réduction de l'incidence des otites moyennes aiguës, des pneumonies, des hospitalisations et de la mortalité et sans preuve clinique suffisante permettant de différencier les vaccins antigrippaux quadrivalents disponibles (vaccins inactivés ou vivants atténués) sur ces critères cliniques d'intérêt (revues Cochrane 2018 et 2017, Minozzi 2022, Stuurman 2021 et l'étude de Sinnathamby 2022) ;
- de l'intérêt possible d'un vaccin antigrippal trivalent, vivant atténué, nasal quant à la meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille, pouvant avoir un potentiel impact positif sur la couverture vaccinal ;
- du risque potentiel de transmission du virus vaccinal de la grippe, avec un pic d'incidence de présence du virus vaccinal 2 à 3 jours après la vaccination selon les études cliniques ;

la Commission considère que FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport aux autres vaccins recommandés dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants avec et sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, selon les recommandations en vigueur de la HAS (avis du 12 décembre 2024).

5.5 Population cible

Le passage du tétravalent au trivalent n'est pas de nature à modifier la population cible estimée par la commission dans l'avis du 20 décembre 2023.

La population cible serait au maximum de 13 millions d'enfants à vacciner chaque année. Le nombre d'enfants à vacciner sera vraisemblablement compris entre 2,6 et 13 millions.

5.6 Demande de données

La Commission regrette l'absence de mise à disposition du vaccin malgré un avis favorable au remboursement et une recommandation d'utilisation préférentielle de FLUENZ (vaccin antigrippal, trivalent, vivant atténué, nasal) administré par voie intranasale, compte tenu d'une potentielle meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant de 2 à 17 ans révolus du fait de la non-utilisation d'aiguille et conformément aux précédents avis et aux recommandations vaccinales de la HAS de février 2023 et de décembre 2024.

La Commission recommande que des études épidémiologiques soient menées afin de documenter l'impact de la mise à disposition de ce vaccin sur la couverture vaccinale chez les enfants avec et sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus. La Commission réévaluera son avis selon les résultats de ces études.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Autres demandes

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques. Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable.

Par ailleurs, les mesures barrières d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risques particuliers.

Ces deux mesures constituent la pierre angulaire de la prévention de la grippe.

La Commission rappelle que le vaccin FLUENZ (vaccin antigrippal, trivalent, vivant atténué, nasal), vaccin grippal trivalent, vivant atténué n'a pas d'AMM chez les enfants de moins de 2 ans et chez les adultes ; et il est contre-indiqué chez les enfants et adolescents ayant un déficit immunitaire en raison d'une pathologie ou d'un traitement immunosuppresseur (cf. RCP pour plus de précisions).

Conformément à son RCP en vigueur, FLUENZ (vaccin antigrippal, trivalent, vivant atténué, nasal) ne doit pas être administré aux enfants et adolescents ayant un asthme sévère ou une respiration sifflante en cours, ce type de patient n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques adaptées.

Il est également mentionné qu'il convient d'informer les personnes vaccinées que FLUENZ (vaccin antigrippal, trivalent, vivant atténué, nasal) est un vaccin constitué d'un virus vivant atténué susceptible d'être transmis à des sujets immunodéprimés. Il est conseillé aux personnes vaccinées d'éviter, autant que possible, le contact étroit avec des sujets sévèrement immunodéprimés (ex : bénéficiaires d'une

greffe de moelle osseuse nécessitant un isolement) pendant 1 à 2 semaines suivant la vaccination. Les études cliniques avec FLUENZ (vaccin antigrippal, trivalent, vivant atténué, nasal) indiquent un pic d'incidence de présence du virus vaccinal 2 à 3 jours après la vaccination. Dans les situations où le contact avec des patients sévèrement immunodéprimés ne peut être évité, le risque potentiel de transmission du virus vaccinal de la grippe doit être mis en balance avec le risque de contracter et transmettre un virus de la grippe de type sauvage.

FLUENZ (vaccin antigrippal, trivalent, vivant atténué, nasal) ne doit en aucun cas être injecté.

Il n'existe pas de données concernant la tolérance de l'administration intranasale de FLUENZ chez les enfants souffrant de malformations crano-faciales non corrigées.

6. Annexes

HAS. Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Évaluation de la pertinence de l'extension de la vaccination chez les enfants sans comorbidité, 2 février 2023.



revision_de_la_strat
egie_de_vaccination_cc

HAS. Vaccin antigrippal FLUENZ Transition du vaccin antigrippal FLUENZ, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière, avis du 12 décembre 2024.



avistransition_du_vac
cin_antigrippal_fluenz

FLUENZ, 26 mars 2025

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr