

## AVIS

### relatif à l'utilisation du vaccin vivant atténué contre la grippe saisonnière FluenzTetra®

10 juillet 2014

Le vaccin vivant atténué FluenzTetra® (AstraZeneca) a obtenu le 4 décembre 2013 une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe sur la base d'une procédure centralisée, avec l'indication de prévention de la grippe chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans. Ce vaccin diffère du vaccin Fluenz® de même nature et qui avait fait l'objet d'un avis du HCSP le 21 octobre 2011 [1], par l'adjonction d'une deuxième souche de virus grippal B afin de couvrir les deux lignées de virus de type B circulant.

Depuis 1985, deux lignées de virus de la grippe B différentes sur le plan phylogénétique et antigénique circulent concomitamment ou alternativement pendant les saisons épidémiques (lignée B/Yamagata et lignée B/Victoria) et continuent à évoluer pour leur propre compte sur le plan génétique et antigénique. Une seule d'entre elles était jusque-là choisie pour entrer dans la composition des vaccins trivalents. Or, de 2003-2004 à 2013-2014 la souche de virus grippal de type B qui a circulé appartenait parfois majoritairement à la lignée qui n'était pas celle de la souche pressentie et incorporée dans la composition vaccinale. En outre, au cours du temps, la distance génétique et antigénique entre ces deux lignées augmente, ce qui rend de plus en plus incertaine la possibilité d'une immunité croisée. Ces constatations ont amené les instances internationales (OMS) à recommander depuis la saison 2013-2014, l'inclusion dans le vaccin antigrippal saisonnier de deux souches de virus B correspondant à chacune des lignées [2,3].

Le Haut Conseil de la santé publique s'est autosaisi, afin d'analyser les données concernant ce vaccin et de préciser sa place dans le cadre de la stratégie vaccinale existante vis-à-vis de la prévention de la grippe saisonnière [4].

#### Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération

##### ➤ Les données françaises

- *Données épidémiologiques - Poids de la grippe B en France métropolitaine*

Ces données ont été décrites dans l'Avis du 23 mai 2014 relatif à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FluarixTetra® [5] et sont reprises et complétées ici.

La surveillance épidémiologique de la grippe en France est réalisée :

- *en médecine ambulatoire*, par les réseaux sentinelles de médecins qui comptabilisent le nombre hebdomadaire de consultations pour syndromes grippaux (réseau Sentinelles, réseau unifié de grippe Grog-Sentinelles) ou pour infections respiratoires aiguës (Réseau des Grog). S'y ajoute la surveillance des cas groupés d'infections respiratoires aiguës (IRA) en collectivités de personnes âgées ;
- *à l'hôpital*, par le réseau sentinelle de services d'urgence Oscour, et depuis 2009 par le signalement des cas graves de grippe admis en réanimation ;

- elle est complétée par la surveillance du nombre de décès à partir des données de l'Insee et par celle des causes de décès à partir des données du CépiDC.

Cette surveillance épidémiologique est couplée à la surveillance virologique coordonnée par le Centre national de référence (CNR) à partir des prélèvements des médecins de ville (essentiellement du Réseau des Grog) et des prélèvements hospitaliers du réseau Renal (Réseau national des laboratoires hospitaliers).

En médecine ambulatoire, entre les saisons 2003-2004 et 2013-2014, 17 592 virus grippaux ont été identifiés dans les prélèvements.

Sur ces 11 saisons, la part du virus B variait de 0 % à 61 % avec une moyenne à 22 % et une médiane à 9 %. Le virus B n'a pas circulé au cours de quatre des 11 saisons (2003-2004, 2006-2007, 2009-2010 et 2013-2014) et était le virus dominant uniquement lors de deux saisons (2005-2006 et 2012-2013) (Fig. 1).

La corrélation entre l'augmentation du nombre de virus B et celle du nombre de consultations pour syndrome grippal semble faible alors qu'elle paraît plus élevée pour le virus A que ce soit par l'observation des courbes (Fig. 1) ou le calcul du coefficient de corrélation (respectivement 0,2 et 0,5).

Une inadéquation de lignée entre la souche de virus B circulante et la souche vaccinale a été observée pour 3 des 7 saisons où le virus B circulait, sans répercussion apparente sur le nombre de consultations (Fig. 1).

Sur ces 11 dernières saisons grippales, la distribution par classe d'âge montre une proportion de virus B plus importante que pour les virus A chez les 5-14 ans (40 % versus 29 %) et moindre chez les 15-64 ans (34 % versus 43 %).

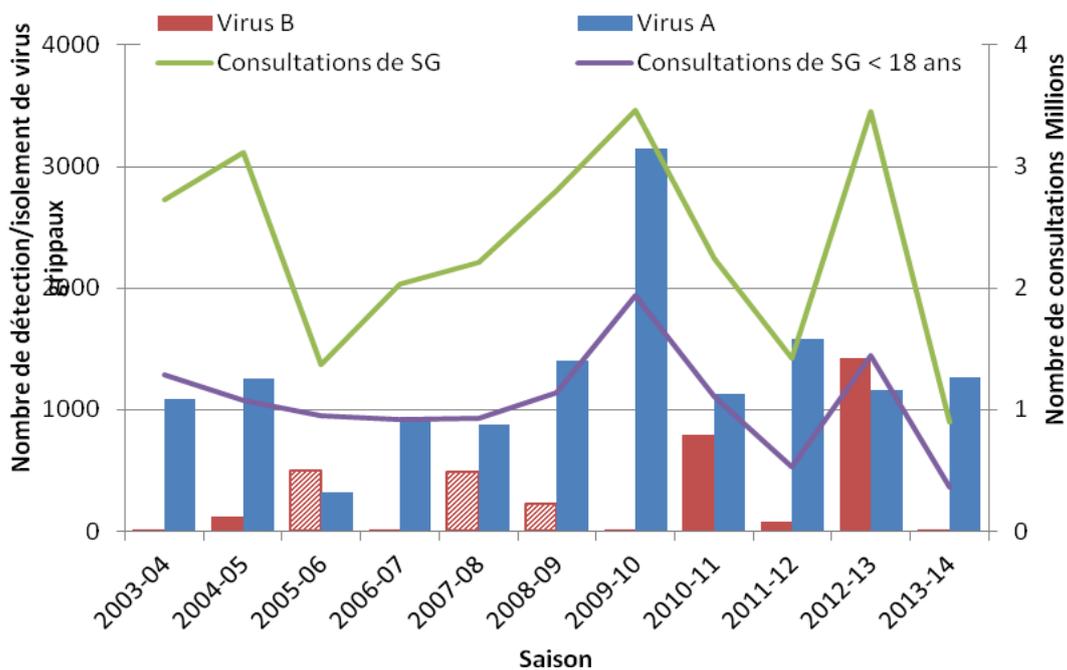


Fig. 1 - Détections des virus grippaux et consultations pour syndromes grippaux en médecine ambulatoire, 2003-2004 à 2013-2014, France métropolitaine

[En hachuré, saison avec inadéquation entre la lignée vaccinale et circulante des virus B]

Sources : Réseau des Grog, Sentinelles, CNR, laboratoires hospitaliers vigies Grog

En France métropolitaine, la grippe survient sous forme d'épidémies chaque hiver. Entre les saisons hivernales 1984-1985 et 2012-2013, le nombre de consultations pour syndrome grippal a varié entre 700 000 et 4,6 millions avec un nombre moyen à 2,47 millions en métropole<sup>1</sup>.

Près de 50 % de ces patients était âgé de moins de 18 ans.

A l'hôpital, la surveillance des cas graves admis en réanimation montre clairement une sous-représentation des virus B. Depuis que cette surveillance est en place (2009), les virus B représentent 11 % des cas graves confirmés alors que, pendant la même période, ils représentaient 22 % des virus identifiés en médecine ambulatoire.

Les données virologiques hospitalières n'ont pas permis de confirmer cette observation probablement parce qu'il n'a pas été possible de stratifier les données Rénal par classe d'âge alors que les pratiques de prélèvements diffèrent selon l'âge.

Pendant cette période, aucune inadéquation entre la lignée circulante et la lignée vaccinale n'a été observée.

Les caractéristiques des cas graves de grippe admis en réanimation varient selon le type et sous-type viral sans qu'il soit possible d'identifier une population à protéger en priorité contre les virus de type B (Tableaux 1 et 2).

Les enfants âgés de moins de 2 ans sont largement surreprésentés parmi les cas graves si on compare leur distribution à celle observée en population générale, quel que soit le virus à l'origine de l'infection. Les enfants âgés de 2 à 8 ans semblent plus souvent touchés par le virus de type B, sans différence significative ; 10 % [IC95% :7-13] des cas graves infectés par le virus de type B sont dans la classe d'âge des 2-8 ans alors que ces derniers ne représentent que 4 % [IC95% 3-5] des cas infectés par le virus de type A(H1N1)pdm09 et 7 % [IC95% :4-11] des cas infectés par le virus de type A(H3N2). De même, la part des 2-8 ans dans les décès liés au virus de type B semble également plus élevée que celle des décès liés aux virus A(H3N2) et A(H1N1) mais les faibles tailles d'échantillon ne permettent pas de conclure (Tableau 2). La part des personnes sans facteur de risque est plus importante parmi celles infectées par les virus B et A(H1N1)pdm09 que parmi celles infectées par les virus A(H3N2) (30 % [IC95% :25-35] et 29 % [IC95% :27-31] *versus* 2 % [IC95% :0-7]). La létalité tous âges confondus est moindre mais la différence n'est pas significative. Il n'existe pas un type de comorbidité davantage représenté parmi les cas graves de grippe B.

Au total, d'après les données observées en métropole depuis dix ans, le virus B est moins souvent détecté que le virus A parmi les consultations pour infection respiratoire aiguë en médecine ambulatoire. Sa part dans les formes graves est également moindre que celle qu'il a dans les consultations et il n'existe pas de population à risque de grippe B clairement définie.

---

<sup>1</sup> Historique des épidémies - <http://www.sentiweb.org/>.

**Tableau 1 - Description des cas graves de grippe admis en réanimation depuis 2009 par type et sous-type, France métropolitaine**

Cas graves admis en réanimation depuis 2009	B	A(H1N1) <sub>pdm09</sub>	A(H3N2)
<b>Nombre de cas</b>	<b>342</b>	<b>1 802</b>	<b>234</b>
<b>Classe d'âge</b> (% de la population générale)			
< 2 ans (2%)	6%	5%	8%
2-8 ans (9%)	10%	4%	7%
9-17 ans (11%)	5%	5%	1%
18-64 ans (60%)	47%	73%	32%
65 ans et plus (18%)	33%	13%	51%
<b>Sexe</b>			
% d'hommes	52%	54%	53%
<b>Facteurs de risque de complication</b>			
Aucun	30%	29%	18%
Grossesse sans autre comorbidité	0%	3%	1%
Obésité (IMC≥30) sans autre comorbidité	4%	9%	2%
Autres cibles de la vaccination	66%	59%	79%
<b>Statut vaccinal, 2009-10 exclu</b>			
Vacciné	10%	8%	18%
<b>Gravité</b>			
SDRA (Syndrome de détresse respiratoire aiguë)	44%	55%	44%
Ecmo (Oxygénation par membrane extracorporelle)	7%	9%	1%
Ventilation mécanique	62%	64%	63%
Décès	16%	22%	19%

**Tableau 2 - Caractéristiques des cas graves décédés de grippe, depuis 2009 par type et sous-type, France métropolitaine**

Cas graves décédés	B	A(H1N1) <sub>pdm09</sub>	A(H3N2)
<b>Nombre de décès</b>	<b>56</b>	<b>357</b>	<b>44</b>
<b>Classe d'âge</b>			
< 2 ans	0%	2%	0%
2-8 ans	11%	2%	2%
9-17 ans	7%	3%	2%
18-64 ans	52%	72%	27%
65 ans et plus	30%	21%	68%
<b>Sexe</b>			
% d'hommes	53%	57%	48%
<b>Facteurs de risque de complication</b>			
Aucun	23%	20%	5%
Grossesse sans autre comorbidité	0%	2%	0%
Obésité (IMC≥30) sans autre comorbidité	5%	6%	2%
Autres cibles de la vaccination	71%	72%	93%
<b>Statut vaccinal, 2009-2010 exclu</b>			
Vacciné	9%	9%	21%
<b>Gravité</b>			
SDRA (Syndrome de détresse respiratoire aiguë)	84%	81%	68%
Ecmo (Oxygénation par membrane extracorporelle)	18%	19%	0%
Ventilation mécanique	91%	89%	73%

- *Données virologiques relatives à la circulation respective des deux lignées de virus grippal B et aux inadéquations par rapport aux vaccins*

Entre 1997 et 2014, six bascules entre les lignées de virus B-Victoria et B-Yamagata ont été effectuées lors des recommandations vaccinales pour l'hémisphère Nord (voir tableau ci-dessous).

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<b>B</b>																	
B/Beijing/184/93 (Yam)	■	■	■														
B/Sichuan/379/99 (Yam)				■													
B/Hong Kong/330/2001 (Vic)					■	■											
B/Shanghai/361/2002 (Yam)						■	■										
B/Malaysia/2506/2004 (Vic)								■	■								
B/Florida/4/2006 (Yam)										■							
B/Brisbane/60/2008 (Vic)												■	■	■		■	■
B/Wisconsin/1/2010 (Yam)															■		
B/Massachusetts/2/2012 (Yam)																■	■

Depuis la saison grippale 2013-2014 dans l'hémisphère Nord, l'OMS formule des recommandations sur la composition de vaccins quadrivalents contenant un deuxième virus grippal de type B en plus des virus contenus dans les vaccins trivalents classiques [6].

En France, grâce aux données de surveillance fournies par le CNR avec l'appui des réseaux de surveillance Grog et Renal, il a été possible d'observer les circulations respectives des deux lignées de grippe B au cours des 16 hivers couvrant la période 1998 à 2014.

Ainsi :

- 1 - Une inadéquation antigénique entre souches vaccinales et souches circulantes a été observée au cours de l'hiver 2000-2001 (bonne lignée [Yamagata] mais souche circulante variante). A noter que la souche B/Beijing/184/93 du vaccin était celle recommandée depuis 1995.
- 2 - Une seconde inadéquation souches vaccinales/souches circulantes a été constatée au cours de l'hiver 2012-2013 (bonne lignée [Yamagata] mais souche circulante variante).
- 3 - Lors de cinq hivers, une circulation « majoritaire » de la souche de la lignée opposée à la souche de la composition vaccinale a été constatée (hivers 2003-2004, 2004-2005, 2005-2006, 2007-2008 et 2008-2009).

Toutefois, parmi ces cinq hivers, l'incidence des virus B par rapport aux cas de grippe rapportés a été très faible pour trois des saisons (environ <1 % en 2003-2004, 7 % en 2004-2005 et 18 % en 2008-2009).

De fait, c'est seulement pendant les hivers 2005-2006 et 2007-2008 qu'il a été observé à la fois une circulation significative de virus B (59 % et 38 % des cas de grippe documentés, respectivement) et une inadéquation vaccinale (circulation majoritaire de la lignée opposée à celle qui était dans la composition vaccinale, soit environ 90 % et 100 %, respectivement).

Cette description épidémiologique ne vaut que pour la surveillance en France, et ne peut être transposée aux situations épidémiologiques observées dans le reste de l'Europe, ou à l'échelle mondiale.

#### ➤ Les données épidémiologiques internationales

- **Aux Etats-Unis**, au cours de la surveillance épidémiologique des cas confirmés de grippe pour les saisons 1997-2007, la circulation prédominante du virus grippal B n'a été observée qu'au cours d'une seule saison. En 2002-2003, le virus B représentait 43 % de la totalité des virus grippaux. Pour cette saison où la lignée de la souche circulante était incluse dans le vaccin grippal trivalent, le taux de mortalité due aux cas de grippe B a été de 0,05 pour 100 000 chez les personnes âgées de moins de 18 ans et de 54,33 pour 100 000 chez celles âgées de plus de 75 ans. Pour cette période de dix ans, le relevé des décès associés à des cas de grippe confirmés indique un taux moyen de mortalité plus élevé pour les souches grippales B chez les adultes comparé à celui observé chez les enfants. Le taux moyen de décès a été estimé à 0,03 [-0,1-0,16] pour 100 000 enfants âgés de moins de 18 ans et à 35,67 [16,53-54,73] pour 100 000 personnes âgées de 75 ans et plus. Pendant la même période, le taux moyen de décès dus aux cas de virus A(H3N2) atteignait 0,26 [0,15-0,38] pour 100 000 chez ceux âgés de moins de 18 ans et 113,68 [98,98-128,12] pour 100 000 chez les plus anciens [7]. Cependant, l'analyse des cas graves par sous-type viral en fonction de facteurs de risque n'a pas été rapportée. Pendant la saison grippale 2010-2011 où le virus grippal A(H1N1)pdm09 a été prédominant, la distribution par classe d'âge des cas d'hospitalisation pour grippe B virologiquement confirmés montre une fréquence équivalente chez les enfants âgés de moins de 2 ans et chez les personnes âgées de 65 ans et plus [8]. Pour les saisons grippales 1999-2009, le bénéfice d'une seconde souche B dans la composition vaccinale paraît modeste, par comparaison avec l'incidence observée de la grippe chez des personnes vaccinées avec un vaccin trivalent (1 seule souche B). La réduction additionnelle du taux d'hospitalisation varie entre 0,06 et 2,7 pour 100 000) et celle du nombre de décès entre 0,01 et 0,16 pour 100 000 dans le groupe de personnes vaccinées avec un vaccin grippal quadrivalent [9].

- **Au Canada**, pour la saison 2013-2014, la majorité des hospitalisations pour grippe B a concerné les personnes âgées de 65 ans et plus, sans que les facteurs de risque associés n'aient été rapportés [10].

### ➤ Les caractéristiques du vaccin FluenzTetra® [11,12]

FluenzTetra® est un vaccin vivant atténué contenant deux sous-types de virus grippal A (H1N1 et H3N2) et deux souches de virus grippal B de lignée distincte (lignées Victoria et Yamagata).

Le dossier à l'appui de cette demande comprenait notamment une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée réalisée chez des enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans. Cette étude a évalué la non-infériorité de FluenzTetra® versus les vaccins grippaux trivalents (l'un contenant la souche B lignée Yamagata, l'autre la souche B lignée Victoria) en termes de moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps inhibant l'hémagglutination (IHA) vis-à-vis des 4 souches. Au total 2 312 enfants et adolescents ont été randomisés.

Souches	FLUENZTETRA®			Vaccins trivalents <sup>a</sup>			Rapport des MGT IC à 95%	
	N	MGT	IC95%	N	MGT	IC95%	Rapport	IC95%
A/H1N1	1 327	16.7	15.9, 17.6	883	17.9	16.8, 19.1	1.07	0.98, 1.16
A/H3N2	1 327	27.7	26.1, 29.4	883	28.8	26.7, 31.1	1.04	0.94, 1.14
B/Yamagata	1 327	49.6	46.6, 52.8	445	59.8	53.7, 66.7	1.21	1.07, 1.37
B/Victoria	1 327	35.4	33.3, 37.7	437	37.0	33.4, 41.0	1.05	0.93, 1.18

a : pour les 2 souches A, les données des 2 vaccins trivalents contenant la souche B lignées Yamagata et Victoria ont été poolées.

Pour les quatre souches les résultats sont compatibles avec l'hypothèse prédéfinie de non-infériorité puisque la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport des MGT entre les groupes (FluenzTetra®/vaccins trivalents) est <1,5 pour chacune des souches communes aux vaccins.

- **Tolérance**

Le profil de tolérance de FluenzTetra® est similaire à celui de Fluenz®.

Dans l'étude chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans, ont été plus fréquemment observées dans le groupe FluenzTetra® que dans le groupe Fluenz® :

- une fièvre >38°C chez les enfants âgés de 2-8 ans (6,6 % *versus* 4,2 %). A noter que la fréquence de fièvre élevée >39,5° était comparable dans les deux groupes ;
- les céphalées et douleurs oropharyngées chez les enfants et les adolescents âgés de 9 à 17 ans (respectivement 22,4 % *versus* 19,6 % et 1,7 % *versus* 0,0 %).

Aucun événement indésirable grave jugé imputable à la vaccination n'a été rapporté.

**Au total**, les données d'évaluation du vaccin FluenzTetra® en termes d'immunogénicité, laissent présager que celui-ci aura une efficacité équivalente à celle du vaccin trivalent Fluenz® vis-à-vis des trois souches communes et de plus un effet vis-à-vis des souches B de chacune des deux lignées. Le profil de tolérance évalué en pré-commercialisation semble comparable à celui du vaccin trivalent Fluenz®.

Toutefois, l'impact en santé publique de l'ajout d'une seconde souche de virus influenza B n'est pas démontré dans la mesure où, d'après les données françaises, le virus B est rarement le virus grippal dominant. De plus, lorsque cela est le cas, cette circulation n'est pas associée à une augmentation des recours aux soins, le virus B apparaissant notamment moins impliqué que les virus A dans la genèse des formes graves. L'inadéquation entre les lignées de virus vaccinal et circulant alors que le virus B était présent de manière significative n'a été observée que pour trois saisons sur 16, alors que pour deux saisons, l'inadéquation n'était pas liée à un changement de lignée dominant mais à une souche variante de la même lignée.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique considère que le vaccin grippal nasal FluenzTetra® peut être utilisé dans le cadre de son AMM chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans et pour lesquels la vaccination grippale est recommandée (calendrier vaccinal 2014) en raison de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de la grippe.

Il rappelle par ailleurs sur la base de l'avis du 21 octobre 2011 relatif au vaccin trivalent Fluenz® [1], l'intérêt à pouvoir disposer chez l'enfant d'un tel vaccin vivant atténué notamment en primo-vaccination grippale et ce d'autant plus que l'enfant est plus jeune. Dans ces circonstances, ce vaccin vivant atténué a montré sa supériorité par rapport au vaccin inactivé.

Le schéma vaccinal recommandé est inchangé. Il comporte l'instillation de 0,1 ml de vaccin dans chaque narine. Selon l'AMM, l'administration du vaccin doit être faite sous la surveillance d'un médecin, d'une infirmière ou d'un pharmacien. Les enfants âgés de moins de 9 ans non vaccinés antérieurement contre la grippe doivent recevoir une seconde dose au moins 4 semaines plus tard.

Par ailleurs, comme tout vaccin vivant atténué, ce vaccin ne doit pas être utilisé chez les enfants immunodéprimés ni chez les personnes de leur entourage. Il peut cependant être utilisé chez les enfants infectés par le VIH sans immunodépression sévère (c'est-à-dire lymphocytes CD4 >15 % chez les enfants âgés de moins de 5 ans ou CD4 >200/mm<sup>3</sup> chez les enfants âgés de plus de 5 ans). Il n'est pas recommandé au cours de la grossesse.

Le Haut Conseil de la santé publique souligne que le vaccin FluenzTetra®, enregistré selon une procédure européenne, nécessite une prescription médicale.

*Le CTV a tenu séance le 3 juillet 2014 : 14 membres qualifiés sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 13 votants, 1 abstention, 0 vote contre.*

**Avis minoritaire** (M.-K. Taha, séance du CTV du 3 Juillet 2014)

Motivation d'abstention lors du vote du projet d'avis relatif à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FluenzTetra®

La période d'administration de ce vaccin vivant atténué peut se chevaucher avec la circulation des souches sauvages avec le risque de réassortiment entre les souches sauvages circulantes et les souches atténuées du vaccin.

Ce risque peut être plus important chez les jeunes enfants. Le faible taux de pré-exposition à la grippe chez les jeunes enfants permettrait théoriquement aux virus vaccinaux de se répliquer pendant une période de temps plus longue. Cela pourrait augmenter la probabilité de produire à des mutations dans les génomes des virus vaccinaux d'une part et d'augmenter le risque de rencontre avec les virus sauvages circulants d'autre part.

*La CSMT a tenu séance le 10 juillet 2014 : 11 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 10 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

## Références

- [1] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin Fluenz® (suspension pour pulvérisation nasale, vaccin grippal vivant atténué). 21 octobre 2011. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=235> (consulté le 16/06/2014).
- [2] Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Human vaccines and Immunotherapeutics* 2012; 8(1): 81-88.
- [3] Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Weekly Epidemiological Record* 2012;87(47):461-76. Disponible sur <http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1> (consulté le 27/06/14).
- [4] Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2014. Ministère des affaires sociales et de la santé. Disponible sur [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier\\_vaccinal\\_ministere\\_sante\\_2014.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_ministere_sante_2014.pdf) (consulté le 12/05/2014).
- [5] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FluarixTetra®. 23 mai 2014. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=429> (consulté le 27/06/14).
- [6] WHO. Influenza 'Seasonal). Fact sheet N°211, march 214. Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> (consulté le 16/06/2014).
- [7] Quandelacy TM, Viboud C, Charu V, Lipsitch M, Goldstrein E. Age and sex-related Risk factors for Influenza associated Mortality in the United States between 1997-2007. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 156-67.
- [8] Chaves SS, Aragn D, Bennett N. et al. Patients hospitalized with Laboratory-confirmed influenza during the 2010-2011 Influenza season: exploring disease severity by virus type and subtype. *J infect Dis* 2013; 208: 1305-14.
- [9] Reed C, Meltzer M, Finelli L, Fiore A. Public health impact of including two lineages of Influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine* 2012; 30: 1993-98.
- [10] Rapport de surveillance de la grippe au Canada pour la saison 2013-2014. Disponible sur <http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/index-fra.php> (consulté le 12/05/2014).
- [11] FLUENZTETRA® – EPAR. Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002617/WC500158413.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002617/WC500158413.pdf) (consulté le 27/06/14)
- [12] FLUENZTETRA® – EPAR – Product information (21/02/14). Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002617/human\\_med\\_001713.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002617/human_med_001713.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (consulté le 27/06/14).

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 10 juillet 2014

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)