



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS

Vaccin antigrippal VAXIGRIP

Transition du vaccin antigrippal VAXIGRIP, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière

Validé par le Collège le 6 février 2025

Descriptif de la publication

Titre	Vaccin antigrippal VAXIGRIP Transition du vaccin antigrippal VAXIGRIP, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière
Méthode de travail	AVIS
Objectif(s)	Évaluation de l'intégration du vaccin VAXIGRIP sous forme trivalente à la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière
Cibles concernées	Immunisation active des adultes, incluant les femmes enceintes, et des enfants à partir de 6 mois. Protection passive des nourrissons âgés de moins de 6 mois et nés de femmes vaccinées pendant la grossesse.
Demandeur	Laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
Promoteur(s)	Haute Autorité de Santé (HAS)
Pilotage du projet	Pauline BARDIN (Cheffe de projet scientifique, SESPEV)
Auteurs	Pauline BARDIN (Cheffe de projet scientifique, SESPEV), Frédérique D'HERBE (Adjointe à la cheffe de service, SESPEV), Andrea LASSERRE (Cheffe de Service, SESPEV)
Validation	
Actualisation	
Autres formats	

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

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 – février 2025

Sommaire

Introduction	4
1. Historique réglementaire du vaccin VAXIGRIP	5
2. Vaccin VAXIGRIP trivalent	7
Conclusion	16
Table des annexes	17
Remerciements	20
Abréviations et acronymes	21

Introduction

En France, la vaccination contre la grippe saisonnière s'effectue dans le cadre de la campagne de vaccination dont les dates sont fixées par le Ministère en charge de la Santé et de l'Accès aux soins, et varient selon les territoires. La campagne de vaccination antigrippale pour la France métropolitaine, les départements-régions d'outre-mer des Amériques (Martinique, Guadeloupe, Guyane) est celle de l'hémisphère Nord et démarre en octobre. Mayotte est également incluse dans l'hémisphère Nord avec une saison de vaccination 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'avril¹.

La vaccination antigrippale saisonnière est recommandée chaque année aux personnes âgées de 65 ans et plus, et aux personnes à risque de grippe sévère ou compliquée (c'est-à-dire 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, les femmes enceintes, l'entourage de nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de forme grave) et aux soignants.

À la suite des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en février 2024², 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 de cette souche du virus depuis mars 2020³. 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 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.**

VAXIGRIP TETRA est actuellement commercialisé en France et recommandé dans la stratégie vaccinale contre la grippe¹. VAXIGRIP, dans sa nouvelle version trivalente, dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) via une procédure européenne qui a été notifiée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 13/11/2024.

Dans son courrier de dépôt en date du **5 juillet 2024**, le laboratoire **SANOFI WINTHROP INDUSTRIE**, titulaire de l'AMM du vaccin VAXIGRIP, demande l'intégration du vaccin antigrippal trivalent VAXIGRIP, à la stratégie vaccinale antigrippale actuellement établie.

L'objectif du présent rapport est d'acter la transition du vaccin VAXIGRIP, de sa forme quadrivalente actuelle (VAXIGRIP TETRA) à une forme trivalente (VAXIGRIP) dans le cadre des futures campagnes de vaccination contre la grippe saisonnière en France.

¹ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2024 [calendrier_vaccinal_oct24.pdf](#)

² [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](#)

³ [EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

1. Historique réglementaire du vaccin VAXIGRIP

Positionnement actuel du vaccin VAXIGRIP TETRA à la stratégie vaccinale établie

VAXIGRIP TETRA, **suspension injectable en flacon multidose, en ampoule ou en seringue préremplie**, est un vaccin antigrippal **quadrivalent inactivé à virion fragmenté**, dont le titulaire de l'AMM est le laboratoire pharmaceutique **SANOFI WINTHROP INDUSTRIE**.

Il est actuellement indiqué pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types viraux de la grippe A et les deux types viraux de la grippe B contenus dans le vaccin pour i) l'immunisation active des adultes, incluant les femmes enceintes, et des enfants à partir de 6 mois, et ii) la protection passive des nourrissons âgés de moins de 6 mois et nés de femmes vaccinées pendant leur grossesse⁴.

VAXIGRIP a déjà reçu par le passé des AMM pour des versions de vaccins contre la grippe, sous forme trivalente (TIV) et quadrivalente (QIV) (tableau 1).

Tableau 1 : Historique des AMM du vaccin VAXIGRIP

QIV/TIV	Composition		Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation
VAXIGRIP ENFANTS, vaccin grippal inactivé à virion fragmenté, injectable en seringue préremplie (TIV)	7,5 µg HA* / souche	2 souches A + 1 souche B	2/06/1998	Archivée** (24/10/2022)
VAXIGRIP, vaccin grippal inactivé à virion fragmenté, injectable en ampoule (TIV)	15 µg HA / souche	2 souches A + 1 souche B	15/06/1998	Archivée** (7/05/2011)
VAXIGRIP, vaccin grippal inactivé à virion fragmenté, injectable en flacon multidose (TIV)	15 µg HA / souche	2 souches A + 1 souche B	15/06/1998	Active
VAXIGRIP, vaccin grippal inactivé à virion fragmenté, injectable en seringue préremplie (TIV)	15 µg HA / souche	2 souches A + 1 souche B	15/06/1998	Archivée** (24/10/2022)
VAXIGRIP TETRA, vaccin grippal inactivé à virion fragmenté, injectable en flacon multidose (QIV)	15 µg HA / souche	2 souches A + 2 souches B	20/01/2020	Active
VAXIGRIP TETRA, vaccin grippal inactivé à virion fragmenté, injectable en seringue préremplie (QIV)	15 µg HA / souche	2 souches A + 2 souches B	11/08/2016	Active

*HA : Hémagglutinine ; ** L'AMM d'un médicament est dite « archivée » notamment dans les situations suivantes : i) le titulaire n'a pas demandé son renouvellement, ii) le médicament n'a jamais été ou n'est plus commercialisé depuis au moins trois ans (sauf exceptions)⁵. Cette situation est généralement liée à des raisons commerciales, non à des problèmes de santé publique, et est définitive.

Le vaccin VAXIGRIP TETRA est utilisé en France dans le cadre des campagnes de vaccination contre la grippe saisonnière, depuis sa première commercialisation pour la saison hivernale 2018/2019.

Le vaccin antigrippal VAXIGRIP TETRA a fait l'objet de précédents avis et recommandations vaccinales par la Haute Autorité de Santé (HAS) :

⁴ agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61402736&typedoc=R&ref=R0420808.htm

⁵ [Autorisation d'AMM archivée - Ministère de la santé et de l'accès aux soins](#)

- « Spécialités FLUARIX TETRA, FLUCELVAX TETRA, INFLUVAC TETRA, VAXIGRIP TETRA et FLUENZ TETRA : réévaluation à la suite de l'actualisation des recommandations vaccinales de la HAS » ; avis de la Commission de la Transparence (CT) du 24 mai 2023⁶ ;
- « 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 » ; recommandation validée par le collège de la HAS le 2 février 2023⁷ ;
- « VAXIGRIP TETRA, suspension injectable en seringue préremplie » ; avis de la CT du 11 juillet 2018⁸ ;
- « Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière VAXIGRIP TETRA chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans » ; recommandation validée par le collège de la HAS en juin 2018⁹ ;
- « Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière VAXIGRIP TETRA » ; recommandation validée par le collège de la HAS le 11 octobre 2017¹⁰ ;
- Avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) relatif à l'actualisation des recommandations contre la grippe saisonnière dans certaines populations (femmes enceintes et personnes obèses) du 25 septembre 2017¹¹.

⁶ [HAS - Spécialités FLUARIX TETRA, FLUCELVAX TETRA, INFLUVAC TETRA, VAXIGRIP TETRA et FLUENZ TETRA](#),

⁷ [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](#)

⁸ [VAXIGRIP TETRA, PIC, EI, Avis3, CT16915](#)

⁹ [HAS - Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière VAXIGRIP TETRA chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans](#)

¹⁰ [HAS - Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière VAXIGRIP TETRA](#)

¹¹ [Vaccination contre la grippe saisonnière. Actualisation des recommandations : femmes enceintes et personnes obèses](#)

2. Vaccin VAXIGRIP trivalent

Le vaccin VAXIGRIP, **vaccin antigrippal trivalent inactivé, à virion fragmenté, en suspension injectable en seringue préremplie**, dans sa nouvelle forme **trivalente**, a obtenu une AMM *via* une procédure européenne qui a été notifiée par l'ANSM le **13 novembre 2024**¹².

VAXIGRIP est indiqué pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types viraux de la grippe A et un type viral de la grippe B contenus dans le vaccin pour i) l'immunisation active des adultes, incluant les femmes enceintes, et des enfants à partir de 6 mois, et ii) la protection passive des nourrissons âgés de moins de 6 mois et nés de femmes vaccinées pendant leur grossesse.

Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) annexé à la décision d'AMM du vaccin VAXIGRIP, le demandeur SANOFI WINTHROP INDUSTRIE précise la composition du vaccin VAXIGRIP, nouvellement autorisé, comme suit :

- A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09 - souche analogue (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)
- A/Darwin/9/2021 (H3N2) - souche analogue (A/Darwin/9/2021, IVR-228)
- B/Austria/1359417/2021 (lignée B/Victoria) - souche analogue (B/Michigan/01/2021, type sauvage)

Le RCP indique que le vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS (hémisphère Nord) et à la décision de l'Union Européenne pour **la saison 2023/2024**. A noter que cette composition en souches grippales n'est actuellement pas conforme aux recommandations faites par l'OMS en février 2024, pour l'hémisphère Nord, pour **la saison 2024/2025**.

En date du **14 novembre 2024**, le laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE a complété son dossier, déposé initialement le 5 juillet 2024 auprès de la Commission Technique des Vaccinations (CTV), afin **d'intégrer le vaccin VAXIGRIP, dans sa forme trivalente, à la stratégie vaccinale antigrippale établie**.

Le titulaire de l'AMM, SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, documente **l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance** du vaccin VAXIGRIP dans sa nouvelle forme trivalente, **sur la base de données issues d'études cliniques réalisées à partir de la précédente version du vaccin VAXIGRIP trivalent, ainsi qu'à partir de données obtenues sur le vaccin VAXIGRIP TETRA**, et de données issues de la littérature.

Le demandeur précise que ces données cliniques ont déjà été évaluées par la CTV et la CT dans le cadre de précédentes évaluations des vaccins VAXIGRIP et VAXIGRIP TETRA, et sont présentées ci-après. Par ailleurs, le demandeur SANOFI WINTHROP INDUSTRIE précise que de nombreuses données de vie réelle sont disponibles, mais non prises en compte dans le cadre de la demande d'AMM, et donc non versées au dossier déposé à la CTV. Dans le présent avis, seules les données des études déjà évaluées par la HAS, ont été prises en compte.

En termes d'immunogénicité :

L'immunogénicité du vaccin VAXIGRIP a été évaluée dans quatre études cliniques de phase III, multicentriques, randomisées :

- ➔ **Etude GQM11** : étude internationale réalisée chez les adultes âgés de 18 à 60 ans et chez des personnes âgées de plus de 60 ans ayant reçu VAXIGRIP ou VAXIGRIP TETRA ;

¹² agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69675854&typedoc=R&ref=R0426900.htm

- ➔ **Etude GQM09** : étude réalisée chez les enfants âgés de 9 à 17 ans ayant reçu VAXIGRIP TETRA ;
- ➔ **Etude GQM02** : étude internationale réalisée chez les enfants âgés de 3 à 8 ans ayant reçu VAXIGRIP ou VAXIGRIP TETRA ;
- ➔ **Etude GQM05** : étude internationale réalisée chez les enfants âgés de 6 mois à 35 mois ayant reçu VAXIGRIP ou VAXIGRIP TETRA.

Chez les adultes et les personnes âgées (18 à ≥ 60 ans, étude GQM11) : la réponse immunitaire a été évaluée chez des adultes âgés de 18 à 60 ans et chez des personnes de plus de 60 ans ayant reçu une dose de 0,5 ml de VAXIGRIP (TIV) ou VAXIGRIP TETRA (QIV). Les résultats d'immunogénicité par la méthode inhibition de l'hémagglutination (IHA) sont résumés dans le tableau 2, en démontrant la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par le vaccin QIV par rapport aux vaccins TIV, à 21 jours post vaccination chez les adultes âgés de 18 à 60 ans et chez les personnes âgées de plus de 60 ans.

Tableau 2 : Etude GQM11 : synthèse des données d'immunogénicité chez les adultes âgés de 18 à 60 ans et chez les personnes âgées de plus de 60 ans, 21 jours après la vaccination avec VAXIGRIP ou VAXIGRIP TETRA

Souche d'antigène	Adultes âgés de 18 à 60 ans			Personnes âgées de plus de 60 ans		
	TIV-B/Vic ^a N=140	TIV-B/Yam ^b N=138	QIV N=832	TIV-B/Vic ^a N=138	TIV-B/Yam ^b N=137	QIV N=831
MGT [IC à 95%]						
A (H1N1)^{c, d}	685 (587 ; 800)		608 (563 ; 657)	268 (228 ; 314)		219 (199 ; 241)
A (H3N2)^c	629 (543 ; 728)		498 (459 ; 541)	410 (352 ; 476)		359 (329 ; 391)
B (Victoria)	735 (615 ; 879)	-	708 (661 ; 760)	301 (244 ; 372)	-	287 (265 ; 311)
B (Yamagata)	-	1735 (1490 ; 2019)	1715 (1607 ; 1830)	-	697 (593 ; 820)	655 (611 ; 701)
% de SC [IC à 95%]^e						
A (H1N1)^{c, d}	65,1 (59,2 ; 70,7)		64,1 (60,7 ; 67,4)	50,2 (44,1 ; 56,2)		45,6 (42,1 ; 49,0)
A (H3N2)^c	73,4 (67,8 ; 78,5)		66,2 (62,9 ; 69,4)	48,5 (42,5 ; 54,6)		47,5 (44,1 ; 51,0)
B (Victoria)	70,0 (61,7 ; 77,4)	-	70,9 (67,7 ; 74,0)	43,5 (35,1 ; 52,2)	-	45,2 (41,8 ; 48,7)
B (Yamagata)	-	60,9 (52,2 ; 69,1)	63,7 (60,3 ; 67,0)	-	38,7 (30,5 ; 47,4)	42,7 (39,3 ; 46,2)
MGRT [IC à 95%]^f						
A (H1N1)^{c, d}	10,3 (8,35 ; 12,7)		9,77 (8,69 ; 11,0)	6,03 (4,93 ; 7,37)		4,94 (4,46 ; 5,47)
A (H3N2)^c	14,9 (12,1 ; 18,4)		10,3 (9,15 ; 11,5)	5,79 (4,74 ; 7,06)		5,60 (5,02 ; 6,24)
B (Victoria)	11,4	-	11,6	4,60	-	4,61

	(8,66 ; 15,0)		(10,4 ; 12,9)	(3,50 ; 6,05)		(4,18 ; 5,09)
B (Yamagata)	-	6,08	7,35	-	4,11	4,11
		(4,79 ; 7,72)	(6,66 ; 8,12)		(3,19 ; 5,30)	(3,73 ; 4,52)

N : nombre de sujets pour lesquels des données sur le critère de jugement considéré sont disponibles ; MGT : Moyenne Géométrique des Titres ; IC : Intervalle de Confiance ; ^a TIV alternatif : contenant A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) et B/Brisbane/60/2008 (lignée Victoria) ; ^b TIV autorisé en 2014/2015 : contenant A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) et B/Massachusetts/2/2012 (lignée Yamagata) ; ^c Le groupe TIV groupé comprend les participants vaccinés avec un TIV alternatif ou un TIV autorisé, N=278 pour les adultes âgés de 18 à 60 ans et N=275 pour les personnes âgées de plus de 60 ans ; ^d N=833 pour le groupe QIV chez les adultes âgés de 18 à 60 ans ; N=832 pour le groupe QIV chez les personnes âgées de plus de 60 ans ; ^e SC : séroconversion ou augmentation significative : pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal < 10 (1/dil), proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal ≥ 40 (1/dil) et pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal ≥ 10 (1/dil), proportion de sujets présentant une multiplication par 4 ou plus du titre pré- à post-vaccinal ; ^f MGRT : Moyenne Géométrique des Rapports individuels des Titres (titres post-/pré-vaccinaux).

Les vaccins VAXIGRIP et VAXIGRIP TETRA induisent tous deux des réponses immunitaires significatives contre les souches qu'ils contiennent, notamment en termes de MGT, MGTR et de taux de séroconversion chez les adultes âgés de 18 à 60 ans et chez les personnes âgées de plus de 60 ans. De plus, pour les deux vaccins, les taux de séroconversion et les valeurs de facteur de séroconversion, obtenus 21 jours après la vaccination étaient supérieurs aux seuils fixés par l'EMA, pour les critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA, et pour les deux populations adultes étudiées (tableau 3).

Tableau 3 : Critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA

Critère	Sujets de 18 à 60 ans	Sujets de plus de 60 ans
Facteur de séroconversion MGT^a	≥ 2,5	> 2
Taux de séroconversion^b	≥ 40%	> 30%
Taux de séroprotection^c	≥ 70%	> 60%

^a Rapport des moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps entre la pré- et post-vaccination ; ^b Pour les sujets ayant un titre pré-vaccination < 1:10, pourcentage de sujets dont le titre post-vaccination est ≥ 1:40. Pour les sujets ayant un titre pré-vaccination ≥ 1:10, pourcentage de sujets dont le titre en anticorps a été multiplié par 4 ; ^c Pourcentage des sujets dont le titre en anticorps post-vaccination est ≥ 1:40.

Chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans :

- **Enfants âgés de 9 à 17 ans (étude GQM09)** : étude de phase III, multicentrique, randomisée, en aveugle menée chez des enfants âgés de 9 à 17 ans. L'objectif était d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité chez les patients vaccinés par VAXIGRIP TETRA.

Sur un total de 429 enfants âgés de 9 à 17 ans ayant reçu une dose de VAXIGRIP TETRA, la réponse immunitaire dirigée contre les souches contenues dans le vaccin était similaire à la réponse induite chez les adultes âgés de 18 à 60 ans.

- **Enfants âgés de 3 à 8 ans (étude GQM02)** : étude de phase III, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle réalisée chez les enfants âgés de 3 à 8 ans. L'objectif de cette étude était de démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par le vaccin VAXIGRIP TETRA par rapport aux vaccins TIV, 28 jours après la dernière vaccination de tous les sujets. Dans l'étude GMQ02, la réponse immunitaire a été décrite chez des enfants ayant reçu soit une dose, soit deux doses de 0,5 ml de VAXIGRIP ou VAXIGRIP TETRA, en fonction de leurs antécédents de vaccination antigrippale. L'immunogénicité évaluée par la méthode IHA, 28 jours après la dernière injection est résumée dans le tableau 6.

- **Enfants âgés de 6 à 35 mois (étude GQM05)** : étude d'efficacité de phase III, multicentrique, randomisée, en simple aveugle, réalisée chez des enfants âgés de 6 à 35 mois vaccinés par les vaccins VAXIGRIP TETRA (QIV), VAXIGRIP (TIV) ou un placebo. L'objectif principal était de démontrer l'efficacité clinique de deux doses de QIV chez des sujets âgés de 6 à 35 mois n'ayant jamais été vaccinés. La réponse immunitaire a été décrite chez des enfants ayant reçu deux doses de 0,5 ml de TIV ou QIV. L'immunogénicité évaluée par la méthode IHA, 28 jours après la dernière injection est résumée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Etude GQM05 : synthèse des données d'immunogénicité chez les enfants âgés de 6 à 35 mois et âgés de 3 à 8 ans, 28 jours après la dernière injection de VAXIGRIP ou VAXIGRIP TETRA

Souche d'antigène	Enfants âgés de 6 à 35 mois			Enfants âgés de 3 à 8 ans		
	TIV-B/Vic ^a N=172	TIV-B/Yam ^{b, c} N=178	QIV N=341	TIV-B/Vic ^a N=176	TIV-B/Yam ^b N=168	QIV N=863
MGT [IC à 95%]						
A (H1N1)^d	637 (500 ; 812)	628 (504 ; 781)	641 (547 ; 752)	1141 (1006 ; 1295)		971 (896 ; 1052)
A (H3N2)^d	1021 (824 ; 1266)	994 (807 ; 1224)	1071 (925 ; 1241)	1746 (1551 ; 1964)		1568 (1451 ; 1695)
B (Victoria)^e	835 (691 ; 1008)	-	623 (550 ; 706)	1120 (921 ; 1361)	-	1050 (956 ; 1154)
B (Yamagata)^{f, g}	-	1009 (850 ; 1198)	1010 (885 ; 1153)	-	1211 (1003 ; 1462)	1173 (1078 ; 1276)
% de SC [IC à 95%]^h						
A (H1N1)^d	87,2 (81,3 ; 91,8)	90,4 (85,1 ; 94,3)	90,3 (86,7 ; 93,2)	65,7 (60,4 ; 70,7)		65,7 (62,4 ; 68,9)
A (H3N2)^d	88,4 (82,6 ; 92,8)	87,6 (81,9 ; 92,1)	90,3 (86,7 ; 93,2)	67,7 (62,5 ; 72,6)		64,8 (61,5 ; 68,0)
B (Victoria)^e	99,4 (96,8 ; 100,0)	-	98,8 (97,0 ; 99,7)	90,3 (85,0 ; 94,3)	-	84,8 (82,3 ; 87,2)
B (Yamagata)^{f, g}	-	99,4 (96,9 ; 100,0)	96,8 (94,3 ; 98,4)	-	89,9 (84,3 ; 94,0)	88,5 (86,2 ; 90,6)
MGRT [IC à 95%]ⁱ						
A (H1N1)^d	35,3 (27,4 ; 45,5)	40,6 (32,6 ; 50,5)	36,6 (30,8 ; 43,6)	7,65 (6,54 ; 8,95)		6,86 (6,24 ; 7,53)
A (H3N2)^d	44,1 (33,1 ; 58,7)	37,1 (28,3 ; 48,6)	42,6 (35,1 ; 51,7)	7,61 (6,69 ; 9,05)		7,49 (6,72 ; 8,35)
B (Victoria)^e	114 (94,4 ; 138)	-	100 (88,9 ; 114)	17,8 (14,5 ; 22,0)	-	17,1 (15,5 ; 18,8)
B (Yamagata)^{f, g}	-	111 (91,3 ; 135)	93,9 (79,5 ; 111)	-	30,4 (23,8 ; 38,4)	25,3 (22,8 ; 28,2)

N : nombre de sujets pour lesquels des données sur le critère de jugement considéré sont disponibles ; MGT : Moyenne Géométrique des Titres ; IC : Intervalle de Confiance ; ^a TIV alternatif contenant A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) et B/Brisbane/60/2008 (lignée Victoria) ; ^b TIV autorisé en 2014/2015 contenant A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) et B/Massachusetts/2/2012 (lignée Yamagata) ; ^c Dose de 0,5 ml chez les enfants âgés de 6 à 35 mois (d) Pour les enfants âgés de 3 à 8 ans : Le groupe TIV groupé comprend les participants vaccinés avec un TIV alternatif ou un TIV autorisé, N=344 ; ^e N=169 pour le groupe Vaxigrip (B/Victoria) chez les enfants âgés de 3 à 8 ans ; ^f N=862 pour le groupe QIV chez les enfants âgés de 3 à 8 ans ; ^g Pour le groupe TIV alternatif (B/Victoria) : N = 171 pour les enfants âgés de 6 à 35 mois ; N = 175 pour les enfants âgés de 3 à 8 ans ; ^h SC : séroconversion ou augmentation significative : pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal < 10 (1/dil), proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal ≥ 40 (1/dil) et pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal ≥ 10 (1/dil), proportion de sujets présentant une multiplication par 4 ou plus du titre post-vaccinal ; ⁱ MGRT : Moyenne Géométrique des Rapports individuels des Titres (titres post-/pré-vaccinaux).

Les données relatives à l'immunogénicité de VAXIGRIP TETRA chez les enfants âgés de 3 ans à 17 ans laissent présager que celui-ci a une efficacité équivalente au vaccin VAXIGRIP vis-à-vis des trois souches communes en termes de MGT, MGRT et taux de séroconversion. Comme chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 3 ans, les données d'évaluation de VAXIGRIP TETRA en termes d'immunogénicité chez des nourrissons et les enfants âgés de 6 à 35 mois en bonne santé laisse présager que celui-ci aura une efficacité équivalente au vaccin VAXIGRIP vis-à-vis des trois souches communes.

En termes d'efficacité :

Etude GQM05 chez les enfants âgés de 6 à 35 mois (immunisation active) : Cette étude randomisée *versus* placebo a été menée dans 4 régions (Afrique, Asie, Amérique Latine et Europe) sur 4 saisons grippales, chez plus de 5 400 enfants âgés de 6 à 35 mois ayant reçu deux doses de VAXIGRIP TETRA (N=2 722), ou un placebo (N=2 717) à 28 jours d'intervalle. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de VAXIGRIP TETRA dans la prévention de la grippe biologiquement confirmée, causée par une souche A et/ou B, et causée par des souches similaires à celles du vaccin (déterminées par séquençage) (tableau 8).

Tableau 8 : Etude GQM05 : taux d'attaque de la grippe et efficacité de VAXIGRIP TETRA contre la grippe biologiquement confirmée chez les enfants âgés de 6 à 35 mois – population FASE (*Full Analysis Set for Efficacy*)

Grippe biologiquement confirmée causée par :	VAXIGRIP TETRA (N=2584)		Placebo (N=2591)		Efficacité % [IC bilatéral à 95%]
	n	Taux d'attaque (%) [*]	n	Taux d'attaque (%) [*]	
N'importe quelle grippe (A ou B)	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24 ; 61,66)
Souches virales similaires à celles contenues dans le vaccin	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93 ; 81,03)

^{*} Taux d'attaque de la grippe (%) ; N : Nombre de femmes enceintes incluses dans l'analyse ; n : nombre de sujets présentant une grippe biologiquement confirmée ; IC : Intervalle de Confiance.

Sur la base des résultats de l'étude GQM05, VAXIGRIP TETRA a montré une efficacité vaccinale de 52,03% à prévenir les gripes confirmées, et une efficacité vaccinale de 69,33% à prévenir les gripes confirmées causées par les souches similaires à celles présentes dans le vaccin, chez les enfants âgés de 6 à 35 mois.

Le demandeur SANOFI WINTHROP INDUSTRIE spécifie que d'après les réponses immunitaires observées chez les enfants âgés de 3 à 8 ans, l'efficacité de VAXIGRIP TETRA dans cette population devrait être au moins similaire à l'efficacité observée chez les enfants de 6 à 35 mois.

D'après le RCP du vaccin VAXIGRIP, dans sa nouvelle forme trivalente (mise à jour au 13 novembre 2024), les données d'efficacité du vaccin VAXIGRIP sont disponibles chez les femmes enceintes et les nourrissons âgés de moins de 6 mois, nés de femmes enceintes vaccinées (protection passive). Aucune étude d'efficacité n'a été réalisée avec VAXIGRIP chez les enfants et les adolescents âgés de 9 ans à 17 ans, chez les adultes et chez les personnes âgées. Chez les enfants âgés de 6 à 35 mois et de 3 à 8 ans (immunisation active), l'efficacité de VAXIGRIP est basée sur l'extrapolation de l'efficacité de VAXIGRIP TETRA.

Il est précisé dans ce même RCP qu'il n'existe aucune corrélation entre les taux spécifiques de titres en anticorps après vaccination avec des vaccins grippaux inactivés, mesurés par la méthode IHA et la protection contre la grippe, mais les titres en anticorps IHA ont été utilisés comme mesure de l'activité vaccinale. Lors d'études cliniques, des titres en anticorps IHA $\geq 1:40$ ont été associés à une protection contre la grippe chez jusqu'à 50% des sujets¹³.

En termes de tolérance :

Le profil de tolérance de VAXIGRIP est basé sur des données issues de 46 études cliniques, au cours desquelles environ 17 900 participants âgés de 6 mois ou plus ont reçu VAXIGRIP ou VAXIGRIP TETRA, et sur des données provenant de la surveillance après commercialisation¹⁴.

La plupart des effets indésirables est en général survenue dans les 3 jours suivant la vaccination et s'est spontanément résolue dans les 1 à 3 jours suivant leur apparition. L'intensité de la plupart de ces effets était légère à modérée. Pour toutes les populations, y compris la totalité du groupe des enfants âgés de 6 à 35 mois, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté après la vaccination était la douleur au site d'injection (59,1% chez les enfants âgés de 3 à 8 ans ; 65,3% chez les enfants âgés de 9 à 17 ans ; 52,8% chez les adultes ; 29,4% chez les enfants âgés de 6 à 35 mois et 25,8% chez les personnes âgées de plus de 60 ans).

Un Plan de Gestion des Risques (PGR) pour le vaccin VAXIGRIP TETRA (QIV) a été soumis le 15 octobre 2019 aux autorités de santé européennes dans sa version 7.0 datée du 12 septembre 2019 et approuvé le 26 mars 2020.

La surveillance étroite au cours des essais cliniques du profil de tolérance de VAXIGRIP TETRA et l'analyse des données de sécurité post-commercialisation n'ayant pas révélé de problème particulier, **aucun risque important n'a été listé dans le PGR**. Les risques sont entièrement caractérisés et listés de manière appropriée dans les informations de référence (RCP et notice). Les activités de pharmacovigilance de routine sont considérées comme suffisantes pour le suivi des risques, au moyen de l'analyse des notifications spontanées, des processus de détection de signal de routine et leur évaluation cumulative dans les rapports périodiques de pharmacovigilance (PBRER, *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*).

Il convient de noter que les événements indésirables d'intérêts (réactions anaphylactiques, convulsions (y compris fébriles), syndrome de Guillain-Barré, névrite (y compris la paralysie de Bell), encéphalite/myélite, thrombocytopenie, vascularite continueront d'être étroitement surveillés par le laboratoire par le biais d'activités de pharmacovigilance de routine (y compris les réunions de l'équipe d'évaluation de la tolérance et les PBRER).

Afin de se conformer aux directives sur la surveillance accrue de la tolérance des vaccins contre la grippe saisonnière, et selon la recommandation du PRAC (comité d'évaluation des risques en matière

¹³ agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69675854&typedoc=R&ref=R0426900.htm

¹⁴ agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69675854&typedoc=R&ref=R0426900.htm

de pharmacovigilance) aux titulaires d'AMM, une surveillance passive renforcée sur la tolérance des vaccins grippe est en place. Cette surveillance permet de détecter en temps réel de potentielles modifications du profil de tolérance de VAXIGRIP TETRA. Cette surveillance est effectuée annuellement depuis le début de commercialisation de VAXIGRIP TETRA (saison 2018/2019), selon le même programme de surveillance mis en place pour VAXIGRIP à partir de la saison 2015/2016.

Tableau 9 : Effets indésirables rapportés chez les adultes et les personnes âgées

Classes de systèmes d'organes (SOC) / Effets indésirables		Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphadénopathie ¹	Peu fréquent
	Thrombocytopenie transitoire	Indéterminée*
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques telles qu'hypersensibilité ² , dermatite atopique ² , urticaire ^{2,3} , douleur oropharyngée, asthme ¹ , rhinite allergique ² , rhinorrhée ¹ , conjonctivite allergique ² , prurit ² , bouffées de chaleur ⁵	Peu fréquent
	Réactions allergiques telles que angioedème ^{2,3} , gonflement du visage, érythème, rash, bouffée congestive ⁵ , éruption buccale ⁵ , paresthésie orale ⁵ , irritation de la gorge, dyspnée ^{2,3} , éternuements, obstruction nasale ² , congestion des voies respiratoires supérieures ² , hyperhémie oculaire ² , dermatite allergique ² , prurit généralisé ²	Rare
	Réactions allergiques telles que rash érythémateux, réaction anaphylactique, choc	Indéterminée*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Rare
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
	Sensation vertigineuse ⁴ , somnolence ⁴	Peu fréquent
	Hypoesthésie ² , paresthésie	Rare
	Névrалgie, convulsions, encéphalomyélite, névrite, syndrome de Guillain-Barré	Indéterminée*
Affections vasculaires	Vascularites telles que purpura de Henoch-Schönlein, avec atteinte rénale transitoire dans certains cas	Indéterminée*
Affections gastro-intestinales	Diarrhées	Peu fréquent
	Douleurs abdominales ² , vomissements	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose ¹	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgies	Très fréquent
	Arthralgies ¹	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection, malaise ⁶	Très fréquent
	Fièvre ⁷ , frissons, érythème au site d'injection, induration au site d'injection, gonflement au site d'injection	Fréquent
	Asthénie ¹ , fatigue, ecchymose au site d'injection, prurit au site d'injection, chaleur au site d'injection, gêne au site d'injection	Peu fréquent
	Symptômes pseudo-grippaux, exfoliation au site d'injection ⁵ , hypersensibilité au site d'injection ²	Rare

¹Rare chez les personnes âgées ; ²Rapporté lors des études cliniques chez l'adulte ; ³Indéterminée chez les personnes âgées ; ⁴Rare chez les adultes ; ⁵Rapporté lors des études cliniques chez les personnes âgées ; ⁶Fréquent chez les personnes âgées ;

⁷Peu fréquent chez les personnes âgées ; *Effets indésirables rapportés après la commercialisation de VAXIGRIP ou VAXIGRIPTETRA ; Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 10 : Effets indésirables rapportés chez les enfants et adolescents âgés de 6 mois à 17 ans

Classes de systèmes d'organes (SOC) / Effets indésirables		Enfants 6-35 mois		Enfants 3-8 ans	Enfants et adolescents 9-17 ans
		6-23 mois	24-35 mois		
Affections hématologiques et système lymphatique	Lymphadénopathie	Indéterminée*		Peu fréquent	Indéterminée*
	Thrombocytopénie	Indéterminée*		Peu fréquent	Indéterminée*
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques telles que				
	Douleur oropharyngée	-		Peu fréquent	-
	Hypersensibilité	Peu fréquent		-	-
	Rash	-		Peu fréquent	Peu fréquent
	Urticaire	Indéterminée*		Peu fréquent	Peu fréquent
	Prurit	Indéterminée*		Peu fréquent	Indéterminée*
	Prurit généralisé, rash papuleux	Rare		-	-
Rash érythémateux, dyspnée, réaction anaphylactique, angioœdème, choc	Indéterminée*		Indéterminée*	Indéterminée*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Très fréquent	Rare	-	-
Affections psychiatriques	Pleurs anormaux	Très fréquent	-	-	-
	Irritabilité	Très fréquent	Rare	-	-
	Agitation	-		Peu fréquent	-
	Gémissements	-		Peu fréquent	-
Affections du système nerveux	Céphalée	-	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
	Somnolence	Très fréquent	-	-	-
	Sensation vertigineuse	-		Peu fréquent	Peu fréquent
	Névrалgie, névrite et Syndrome de Guillain-Barré	-		Indéterminée*	Indéterminée*
	Paresthésie, convulsions, encéphalomyélite	Indéterminée*		Indéterminée*	Indéterminée*
Affections vasculaires	Vascularites telles que purpura de Henoch-Schönlein avec atteinte rénale transitoire dans certains cas	Indéterminée*		Indéterminée*	Indéterminée*
Affections gastro-intestinales	Diarrhées	Fréquent		Peu fréquent	Peu fréquent
	Douleurs abdominales	-		Peu fréquent	-
	Vomissements	Très fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	-

Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgies	Rare	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
	Arthralgies	-		Peu fréquent	-
Troubles généraux et anomalies au site d'injection	Réactions au site d'injection				
	Douleur / sensibilité au site d'injection, érythème	Très fréquent		Très fréquent	Très fréquent
	Gonflement	Fréquent		Très fréquent	Très fréquent
	Induration	Fréquent		Très fréquent	Fréquent
	Ecchymose	Fréquent		Fréquent	Fréquent
	Prurit	Rare		Peu fréquent	Peu fréquent
	Chaleur	-		Peu fréquent	Peu fréquent
	Gêne	-		-	Peu fréquent
	Rash	Rare		-	-
	Réactions systémiques				
	Malaise	Rare	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
	Frissons	-	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
	Fièvre	Très fréquent		Fréquent	Fréquent
	Fatigue	-		Peu fréquent	Peu fréquent
	Asthénie	-		-	Peu fréquent
	Pleurs	-		Peu fréquent	-
Syndrome pseudo-grippal	Rare		-	-	

*Effets indésirables rapportés après la commercialisation de VAXIGRIP ou VAXIGRIPTETRA

Le profil de tolérance du vaccin VAXIGRIP est connu et l'ensemble des données disponibles suite à l'administration du vaccin à plus de 17 900 sujets dans le cadre d'études cliniques et à la distribution de plus d'un million de doses dans le cadre de son utilisation en pratique courante n'a pas mis en évidence de signal de sécurité.

Conclusion

Au regard des éléments cités ci-dessus, et suite à la demande présentée par le laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, en date du 5 juillet 2024 et finalisée le 14 novembre 2024, le vaccin VAXIGRIP trivalent est **conforme à la recommandation émise par l'OMS en février 2024 (hémisphère Nord)** de passer à une forme trivalente.

La HAS est favorable à ce que le vaccin trivalent VAXIGRIP soit intégré à la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière et soit disponible 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 VAXIGRIP TETRA sont valables pour le vaccin VAXIGRIP.

Il est à noter, qu'à date, l'AMM du vaccin quadrivalent VAXIGRIP TETRA n'a pas été abrogée, et est toujours active. VAXIGRIP TETRA est actuellement commercialisé en France et recommandé dans la stratégie vaccinale contre la grippe.

Table des annexes

Annexe 1.	Données concernant la nouvelle composition des vaccins contre la grippe	18
Annexe 2.	Rationnel du retrait de la souche B/Yamagata	19

Annexe 1. Données concernant la nouvelle composition des vaccins contre la grippe

Après consultation auprès d'un groupe consultatif d'expert.e.s provenant de ses centres collaborateurs et de ses laboratoires essentiels de réglementation pour analyser les données de surveillance des virus grippaux générées par le système mondial OMS de surveillance de la grippe et de riposte (GISRS), l'OMS a recommandé en février 2024 que les vaccins destinés à être utilisés pendant la saison grippale 2024/2025 contiennent les virus suivants¹⁵ :

- **Vaccins produits à partir d'œufs :**
 - un virus de type A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09
 - un virus de type A/Thailand/8/2022 (H3N2)
 - un virus de type B/Austria/1359417/2021 (lignée B/Victoria)
- **Vaccins issus de cultures cellulaires ou de recombinaisons :**
 - un virus de type A/Wisconsin/67/2022 (H1N1) pdm09
 - un virus de type A/Massachusetts/18/2022 (H3N2)
 - un virus de type B/Austria/1359417/2021 (lignée B/Victoria)

La souche de type B/Phuket/3073/2013 (lignée B/Yamagata) peut être incluse pour les formes quadrivalentes et retirée pour les formes trivalentes. Les variations de souche autorisées ont été listées¹⁶.

L'*Emergency Task Force* (ETF) recommande que la souche de la lignée B/Yamagata soit idéalement retirée de tous les vaccins vivants atténués à partir de la saison 2024/2025¹⁷. Afin de garantir l'approvisionnement en vaccins pour la prochaine campagne de vaccination, la transition vers une composition trivalente pour tous les autres vaccins antigrippaux devra être achevée pour la saison 2025/2026. La HAS choisit ainsi de se positionner pour un passage vers la composition trivalente pour la saison de la campagne vaccinale 2025/2026.

¹⁵ [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](#)

¹⁶ [Amended EU recommendation vaccine composition 2024-2025](#)

¹⁷ [EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

Annexe 2. Rationnel du retrait de la souche B/Yamagata

La souche B/Yamagata du virus de la grippe B d'origine naturelle n'a pas eu de détection en circulation confirmée depuis mars 2020 d'après les données issues de la *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID) et de FluNet¹⁸. Les caractéristiques spécifiques du virus B/Yamagata liées à son aptitude et à son mode de transmission seraient en partie responsables de sa disparition apparente, tout comme les mesures de santé publique mises en place pour limiter la propagation du COVID-19 pendant la pandémie. Le virus B/Yamagata n'ayant pas été détecté au cours des quatre dernières années, la pertinence de la vaccination contre cette lignée a été remise en question à l'échelle mondiale, car le virus ne constitue plus une menace pour la santé publique.

En outre, les vaccins à virus vivant contenant l'antigène B/Yamagata pourraient présenter un risque lointain de réintroduction de la lignée chez l'Homme par réassortiment de la souche vaccinale B/Yamagata avec la souche de type sauvage B/Victoria. Il n'est donc pas nécessaire de l'inclure dans la formulation des vaccins antigrippaux pour les saisons à venir.

Compte tenu de toutes ces considérations, l'OMS a émis des recommandations afin de passer à la fabrication de vaccins contre la grippe saisonnière sans le composant du virus B/Yamagata dès que possible. Recommandations qui ont été reprises par l'EMA et qui s'appliquent aussi bien aux vaccins vivants atténués qu'aux vaccins inactivés.

¹⁸ [Replacement of quadrivalent seasonal influenza vaccines with trivalent vaccines in the EU](#)

Remerciements

La HAS tient à remercier les deux rapportrices de cet avis, Guislaine CARCELAIN et Marie MURA, membres de la Commission Technique des Vaccinations.

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CT	Commission de la Transparence
CTV	Commission Technique des Vaccinations
EMA	European Medical Agency _ Agence Européenne du Médicament
ETF	European Task Force
FASE	Full Analysis Set for Efficacy
GISAID	Global Initiative on Sharing All Influenza Data
GISRS	Système mondial de l'OMS de surveillance de la grippe et de riposte
HA	Hémagglutinine
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
IHA	Inhibition de l'hémagglutination
MGRT	Moyenne Géométrique des Rapports individuels des Titres
MGT	Moyenne Géométrique des Titres
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PGR	Plan de Gestion des Risques
PRAC	Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance
QIV	Quadrivalent
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
TIV	Trivalent

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



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

